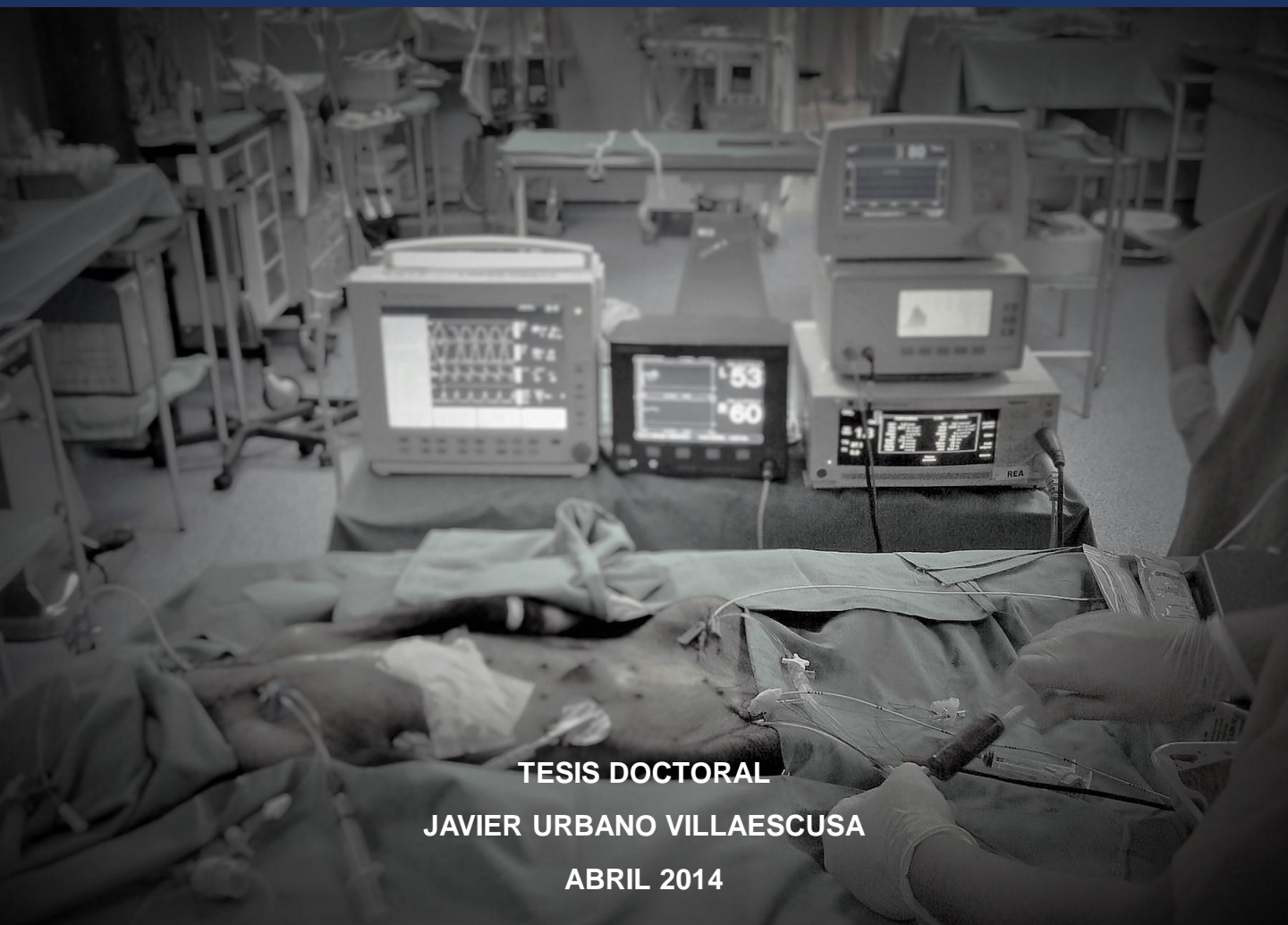


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS SOLUCIONES COLOIDES
HIPERTÓNICAS Y LA SOLUCIÓN SALINA EN EL TRATAMIENTO
DEL SHOCK HIPOVOLÉMICO EN UN MODELO ANIMAL INFANTIL E
INFLUENCIA SOBRE LA OXIGENACIÓN TISULAR**



TESIS DOCTORAL
JAVIER URBANO VILLAESCUSA
ABRIL 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS SOLUCIONES COLOIDES
HIPERTÓNICAS Y LA SOLUCIÓN SALINA EN EL TRATAMIENTO
DEL SHOCK HIPOVOLÉMICO EN UN MODELO ANIMAL INFANTIL E
INFLUENCIA SOBRE LA OXIGENACIÓN TISULAR**

TESIS DOCTORAL

JAVIER URBANO VILLAESCUSA

ABRIL 2014

A los abuelos Luis y Emilio,

Por el gran ejemplo que nos habéis dejado.

AGRADECIMIENTOS

A ti Paz, por haberte quedado sin ese poquito tiempo que tenías para que pudiera terminar este trabajo. Por tu paciencia y comprensión. Porque nunca te rindes y luchas todos los días. Por creer en mí siempre. Porque me sostienes.

A Jesús López-Herce, por empeñarte en que terminara esta tesis. Por las veces que me has levantado y animado. Por hacer del tiempo destiempo para enseñarme tanto sobre la medicina y sobre la vida. Por tu amistad.

A mis compañeros de la UCIP, por la alegría de trabajar junto a vosotros cada día. Por todo lo que me habéis enseñado. Por las veces que os habéis quedado trabajando o que habéis ayudado con los experimentos. Tenéis mi respeto y admiración.

A todos los demás que habéis colaborado en la realización de los experimentos: residentes, rotantes, estudiantes, enfermeras.

Al personal del Pabellón de Medicina y Cirugía experimental, especialmente a Mercedes Adrados, por todo lo que nos has enseñado, por tu profesionalidad.

A José María Bellón, por las numerosas horas de análisis estadístico.

A mis padres, hermanos y amigos. Por las veces que me habéis puesto en el camino.

A Olivia, Mateo y Jaime. Porque me hacéis inmensamente feliz.

ÍNDICE	<u>Página</u>
GLOSARIO DE TÉRMINOS	9
RESUMEN	11
I. INTRODUCCIÓN	16
1. Importancia del problema	16
2. Concepto de shock y de shock hemorrágico	16
3. Fisiopatología del shock	18
4. Clasificación del shock	24
5. Efectos multisistémicos y mecanismos de compensación	27
6. Reconocimiento inicial y evaluación de la respuesta al tratamiento	33
6.1. Exploración física	34
6.2. Monitorización hemodinámica básica	36
6.3. Monitorización hemodinámica avanzada	36
6.4. Medición del índice cardiaco	40
6.5. Analítica	42
6.6. Valoración de la perfusión y oxigenación tisular	46
7. Principios generales de tratamiento del shock	51
7.1. Optimización del transporte de oxígeno	52
7.2. Disminución del consumo de oxígeno	54
8. Tratamiento inicial del shock hemorrágico	54
8.1. Objetivos del tratamiento inicial	55
8.2. Control del sangrado	56
8.3. Nuevas estrategias en el manejo del shock hemorrágico	61
8.4. Administración de antibióticos	62

	<u>Página</u>
9. Fluidoterapia en el shock hipovolémico hemorrágico:	
volumen, ritmo de infusión, tipo de fluido.	63
9.1. Volumen de fluido	63
9.2. Ritmo de infusión	65
9.3. Fisiología de la reanimación con líquidos	69
9.4. Fluidos de resucitación	71
9.5. Efectos secundarios asociados al tratamiento con fluidos	88
9.6. Conclusiones de la comparación de fluidos	91
10. Modelos animales de shock hemorrágico	93
II. HIPÓTESIS	97
III. OBJETIVOS	98
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	99
1. Tipo de estudio	99
2. Instalaciones	99
3. Equipo investigador	99
4. Sujetos de estudio	99
5. Material	100
6. Instrumentación	102
7. Procedimientos	104
8. Etapas de cada experiencia	105
8.1. Preparación y monitorización	105
8.2. Medición basal	107
8.3. Inducción de la hemorragia	108
8.4. Estabilización tras la hemorragia, aleatorización, y	

	<u>Página</u>
preparación del fluido de resucitación	108
8.5. Infusión de fluidos	108
8.6. Periodo de observación tras la infusión	109
8.7. Finalización del experimento	109
9. Análisis estadístico	109
V. RESULTADOS	113
1. Situación basal	114
2. Efectos de la hemorragia aguda	118
2.1. Efectos hemodinámicos	118
2.2. Efectos sobre la gasometría, el transporte y consumo de oxígeno	118
2.3. Efectos sobre la perfusión	119
2.4. Efecto sobre los parámetros analíticos	123
2.5. Precocidad de los cambios con la hemorragia	124
3. Comparación de la respuesta a la infusión de fluidos	124
3.1. Situación previa a la expansión	124
3.2. Efectos hemodinámicos	125
3.3. Efectos sobre la gasometría, el transporte y consumo de oxígeno	140
3.4. Efectos sobre la perfusión	145
3.5. Efectos sobre los parámetros analíticos	153
3.6. Evaluación de los efectos de la expansión	155
4. Correlación y concordancia de los métodos de medición de	
gasto cardíaco	160
4.1. Correlación	161
4.2. Concordancia	163

	<u>Página</u>
5. Correlación entre los parámetros de perfusión y hemodinámicos	165
5.1. Correlaciones entre los parámetros hemodinámicos	165
5.2. Correlaciones entre los parámetros de perfusión y hemodinámicos	165
5.3. Correlaciones entre los parámetros de perfusión	168
5.4. Correlaciones con la oximetría cerebral y esplácnica	168
6. Comparación de las diferentes localizaciones del sensor de oximetría esplácnica	171
7. Predicción de la respuesta a la infusión de fluidos	173
VI. DISCUSIÓN	178
1. Efectos de la hemorragia aguda	178
1.1. Efectos hemodinámicos	178
1.2. Efectos sobre la gasometría, el transporte y consumo de oxígeno	179
1.3. Efectos sobre la perfusión	180
1.4. Efectos sobre los parámetros analíticos	184
1.5. Precocidad de los cambios con la hemorragia	184
2. Comparación de la respuesta a la infusión de fluidos	185
2.1. Efectos hemodinámicos	186
2.2. Efectos sobre la gasometría, el transporte y consumo de oxígeno	188
2.3. Efectos sobre la perfusión	189
2.4. Efectos sobre los parámetros analíticos	193
2.5. Evaluación de los efectos de la expansión	194
3. Correlación y concordancia entre los métodos de medición de gasto cardiaco	195

	<u>Página</u>
4. Correlación entre los parámetros de perfusión y hemodinámicos	197
4.1. Correlación entre los parámetros hemodinámicos	197
4.2. Correlación entre los parámetros de perfusión y hemodinámicos	198
4.3. Correlación entre los parámetros de perfusión	198
4.4. Correlación con la oximetría cerebral y esplácnica	198
5. Comparación de las diferentes localizaciones del sensor de oximetría esplácnica	199
6. Predicción de la respuesta a la expansión	200
7. Limitaciones de los estudios sobre los fluidos en el shock hemorrágico	202
8. Características del fluido de reanimación ideal	204
9. Limitaciones del estudio	206
VII. CONCLUSIONES	209
VIII. REFERENCIAS	212

GLOSARIO DE TÉRMINOS EN ORDEN ALFABÉTICO

Δ IC-PPE	Incremento del índice cardiaco tras elevación pasiva de piernas
ΔV_{peak}	Variación de la velocidad pico del flujo aórtico con la respiración
ADP	Adenosindifosfato
ATP	Adenosintrifosfato
ALT	Alaninoaminotransferasa
AST	Aspartatoaminotransferasa
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
Ca-vO ₂	Diferencia del contenido arteriovenoso de oxígeno
CFI	Índice de función cardiaca
CO ₂	Dióxido de carbono
COR	Característica Operativa del Receptor
CR	Coeficiente respiratorio
CVCS	Colapsabilidad de la vena cava superior
DB	Déficit de bases
DgaCO ₂	Diferencia gastricoarterial de CO ₂
DO ₂	Transporte de oxígeno
Dp/Dtmax	Contractilidad del ventrículo izquierdo
DvaCO ₂	Diferencia venoarterial de CO ₂
DvaCO ₂ /C(a-v)O ₂	Relación entre la diferencia venoarterial de CO ₂ y la diferencia del contenido arteriovenoso de O ₂
EB	Exceso de bases
EE	Consumo energético en reposo
ELW	Agua extravascular pulmonar
ELWI	Índice de agua extravascular pulmonar
EPP	Elevación pasiva de piernas
EtCO ₂	Concentración de CO ₂ a final de la espiración
ETE	Ecografía Transesofágica
FC	Frecuencia cardiaca
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FTc	Tiempo de flujo aórtico corregido
GC	Gasto cardiaco
GEDVI	Índice de volumen ventricular diastólico final
HEA	Hidroxietilalmidón
HTS-D	Dextrano hipertónico hiperoncótico

IC	Índice cardiaco
IRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
ITB	Volumen de sangre intratorácico
ITBI	Índice de volumen de sangre intratorácico
IVP	Índice de variabilidad de la pletismografía
IVS	Índice de volumen latido
IVS-ETE	Índice de volumen latido por ecografía transesofágica
NIRS	Espectroscopia cercana al infrarrojo
O ₂	Oxígeno
PAD	Presión de aurícula derecha
PAI	Presión de aurícula izquierda
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno arterial
PAP	Presión de la arterial pulmonar
PCP	Presión postcapilar pulmonar
PEEP	Presión positiva final espiratoria
PgCO ₂	presión parcial de CO ₂ en la mucosa gástrica
pHi	pH intramucoso gástrico
PPT	Presión de perfusión tisular
PPV	Variación de la presión del pulso
PVC	Presión venosa central
RL	Ringer lactato
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria de tipo agudo
SH	Salino hipertónico
SIRS	Síndrome inflamatorio de respuesta sistémica
SSF	Suero salino fisiológico
SvcO ₂	Saturación venosa central de oxígeno
SvO ₂	Saturación venosa de oxígeno
TA	Tensión arterial
TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TDTP	Termodilución transpulmonar
VCO ₂	Producción de dióxido de carbono
VO ₂	Consumo de oxígeno
VPP	Variación de la presión de pulso
VS	Volumen sistólico
VVS	Variación del volumen sistólico

RESUMEN

Introducción

La reanimación inadecuada es un contribuyente importante a la muerte en niños con un shock hipovolémico hemorrágico. Las guías actuales recomiendan iniciar el tratamiento con expansión con cristaloides en bolos de 20 ml/kg. Varios estudios experimentales y en adultos han encontrado que la expansión con volúmenes más bajos de solución salina hipertónica o solución hipertónica hiperoncótica pueden ser más eficaces, pero no existe suficiente evidencia y no hay estudios en niños ni en modelos animales infantiles que hayan comparado los fluidos isotónicos con los hipertónicos e hiperoncóticos.

El objetivo del tratamiento del shock hemorrágico no es sólo controlar la hemorragia y mantener los parámetros hemodinámicos, sino conseguir una adecuada perfusión tisular en todos los órganos. Existen pocos estudios que hayan analizado cuales son los mejores parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular a controlar durante el tratamiento y hayan comparado su correlación.

La medición del gasto cardiaco puede ser útil para el manejo de pacientes con shock hemorrágico. La termodilución arterial pulmonar es el método de referencia pero por su invasividad se utiliza muy poco en niños. Existen otros métodos menos invasivos como la termodilución transpulmonar, pero todavía no existen muchos estudios que hayan comprobado su utilidad en modelos animales infantiles y en niños.

La expansión con fluidos puede producir edema tisular, hemodilución y mantener la hemorragia. Por ello es importante encontrar parámetros que puedan discriminar a los pacientes que van a responder a la expansión con fluidos. Algunos estudios en adultos han descrito algunos parámetros que pueden ser predictores de la respuesta a la expansión con volumen pero los datos en niños son muy escasos.

Los objetivos principales de este estudio han sido: analizar la repercusión de la hipovolemia hemorrágica sobre la perfusión y oxigenación tisular y sobre la función de distintos órganos (cerebro, intestino, riñón, hígado) y comparar los efectos de la expansión de la volemia tras la hemorragia mediante suero salino fisiológico, suero salino hipertónico y albúmina con suero salino hipertónico. Los objetivos secundarios han sido: comparar y correlacionar la medición del gasto cardiaco mediante termodilución transpulmonar y termodilución arterial pulmonar; analizar la correlación de los parámetros hemodinámicos con los parámetros de perfusión tisular; comparar la oxigenación tisular en diferentes localizaciones durante la hipovolemia y la expansión con fluidos; y analizar la capacidad de diferentes parámetros para predecir un aumento del índice cardiaco tras la expansión.

Métodos

Se realizó un estudio experimental animal, aleatorizado, que incluyó treinta y cuatro lechones de 2 a 3 meses de edad. Treinta minutos después de extraer 30 ml/kg de sangre de forma controlada, los cerdos fueron asignados al azar para recibir suero salino fisiológico (SSF) 30 ml/kg (n=11), suero salino

hipertónico 3% (SH) 15 ml/kg (n=12) o albúmina 5% más salino hipertónico 3% (SHA) 15 ml/kg (n=11). Se realizaron mediciones simultáneas de variables hemodinámicas y de perfusión y oxigenación tisular, antes, durante y después de la hipovolemia y durante y después de la expansión de volumen.

Se analizó la evolución de los parámetros con la hemorragia y el tratamiento, y se comparó la eficacia y los efectos hematológicos, sobre los electrolitos, la función cerebral, hepática y renal. Se analizó la correlación entre los parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular. Se realizaron mediciones del índice cardíaco por termodilución arterial pulmonar y termodilución transpulmonar analizándose su correlación y su concordancia. Se estudió la capacidad de varios parámetros para predecir la respuesta de fluidos definida como un aumento del IC $\geq 15\%$ tras la expansión.

Resultados

La hemorragia produjo un aumento significativo de la frecuencia cardiaca y el lactato, y una disminución de la tensión arterial media, el índice cardíaco y la oxigenación cerebral, sin diferencias significativas entre los grupos. Tras la expansión se produjo un aumento significativo de los parámetros hemodinámicos hasta alcanzar valores similares a los basales, observándose una disminución posterior en los parámetros relacionados con la volemia (índice de volumen sistólico e índice de volumen ventricular diastólico final) en el grupo tratado con suero salino fisiológico. No existieron diferencias significativas entre los tres grupos terapéuticos en la mayoría de los parámetros hemodinámicos o de perfusión. El grupo tratado con albúmina 5% más salino

hipertónico 3% presentó parámetros de volemia más altos que los otros grupos. Los parámetros de perfusión se recuperaron tras la expansión, sin alcanzar los valores basales. La concentración sérica de sodio aumentó más en los grupos que recibieron fluidos hipertónicos. La concentración de albúmina aumentó más en el grupo tratado con albúmina.

Se observó una correlación moderada entre el índice cardiaco medido por termodilución arterial pulmonar y el medido por la termodilución transpulmonar, existiendo una baja concordancia entre ambos métodos.

Se observó una correlación moderada entre los parámetros hemodinámicos entre sí y también entre los parámetros de perfusión entre sí. Sin embargo, la correlación entre los parámetros hemodinámicos y los de perfusión fue baja.

Un 70% de los animales fueron clasificados como "respondedores" a la expansión con líquidos (aumento del índice cardiaco $\geq 15\%$). Cuanto menores fueron los parámetros relacionados con la volemia, el índice cardiaco y el transporte de oxígeno y más altas las resistencias periféricas mayor fue el incremento del gasto cardiaco tras la expansión. Sin embargo, ninguno de los parámetros analizados antes de la infusión pudo predecir adecuadamente la respuesta a la expansión.

Conclusiones

En este modelo de shock hipovolémico, los sueros hipertónicos lograron unos resultados hemodinámicos y de perfusión similares que el doble de volumen de

SSF. Los animales tratados con albúmina más salino hipertónico consiguieron un mayor incremento de la volemia, y una recuperación del gasto cardiaco más prolongadas. Ninguno de los tres tipos de fluidos produjo efectos secundarios a corto plazo, excepto una moderada hipernatremia con los sueros hipertónicos.

Estos resultados sugieren que este fluido puede tener algunas ventajas sobre el suero salino fisiológico y el suero salino hipertónico como líquido inicial de reanimación en el shock hipovolémico hemorrágico. Sin embargo, antes de iniciar su aplicación clínica es necesario realizar ensayos clínicos controlados en los niños.

La correlación entre los parámetros hemodinámicos y de perfusión fue baja y por tanto es importante monitorizar ambos compartimentos en los pacientes en shock.

La correlación entre la termodilución arterial pulmonar y la termodilución transpulmonar fue moderada. Aunque la concordancia entre ambos métodos no fue buena, la termodilución transpulmonar, debido a su menor invasividad, puede ser utilizada para controlar el efecto de la hemorragia y monitorizar el tratamiento.

En nuestro modelo ningún parámetro hemodinámico o de perfusión fue capaz de predecir con fiabilidad la respuesta a la expansión de volumen.

I. INTRODUCCIÓN

1. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

En los países desarrollados, los traumatismos producen anualmente tantas muertes en la edad pediátrica como todas las demás causas juntas. A nivel mundial dos de cada cinco fallecimientos en el grupo de edad de 10 a 24 años, son debidos a heridas accidentales o intencionadas. Los accidentes de tráfico son la principal causa de fallecimiento, 14% en varones y 5% en mujeres (1).

La gran mayoría de fallecimientos se producen inmediatamente después del accidente o durante los cuatro primeros días de ingreso hospitalario, siendo escaso el número de muertes tardías (5%). El 80% de las muertes por traumatismos infantiles ocurren en los primeros minutos tras el accidente, incluso antes de que lleguen los equipos de socorro, y se deben a lesiones cerebrales, medulares y de los grandes vasos (2). Sin embargo, un 30% de las muertes que ocurren durante las primeras horas posteriores al accidente se deben a hipoxia y a hemorragia y pueden evitarse si se ofrece una asistencia rápida, efectiva y de calidad (3). A pesar de que una resucitación inicial adecuada es una de las principales medidas para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes, existen muy pocos estudios en niños.

2. CONCEPTOS DE SHOCK Y DE SHOCK HEMORRÁGICO

El shock es un estado agudo de disfunción cardiovascular que refleja una incapacidad para transportar la cantidad suficiente de oxígeno (O₂) y nutrientes para satisfacer las demandas metabólicas, comprometiendo el metabolismo

celular (4). Si este estado se prolonga, puede producirse un fallo multiorgánico y la muerte. El shock se puede definir como un déficit agudo de O₂ a nivel celular, causado por diversas etiologías, que termina produciendo daño celular, tisular y multiorgánico. El shock hemorrágico es el producido por una hemorragia aguda (4).

Las principales causas de shock hemorrágico en niños a nivel mundial son los traumatismos. Otras causas menos frecuentes son la hemorragia digestiva, el sangrado en el postoperatorio, la hemorragia pulmonar y las fiebres hemorrágicas. Las causas de los traumatismos en la infancia varían con la edad. El shock hemorrágico secundario a traumatismo es más prevalente en niños escolares, que son los que sufren una mayor proporción de accidentes de tráfico, mientras que en los niños más pequeños predominan las caídas (5).

La fiebre hemorrágica viral es una enfermedad aguda sistémica que produce hemorragia y shock. Entre ellas se incluyen la fiebre amarilla, la fiebre hemorrágica del dengue, la fiebre hemorrágica de América del Sur, el síndrome pulmonar por hantavirus y la fiebre hemorrágica con síndrome renal. La fisiopatología del shock en estos casos se debe principalmente a fuga capilar de plasma, que produce hipovolemia. Debido a que estas enfermedades son principalmente zoonosis, la distribución se limita generalmente a la distribución de su reservorio natural o del vector artrópodo, siendo muy poco frecuentes en Europa (6).

3. FISIOPATOLOGÍA DEL SHOCK

La función del sistema cardiovascular es el transporte de O_2 y nutrientes a los tejidos.

Transporte de oxígeno

El transporte de O_2 (DO_2) representa la oferta total de O_2 que el sistema cardiovascular pone a disposición de los tejidos, y es igual al producto del índice cardiaco (IC) por el contenido arterial de O_2 (CaO_2). Su valor en condiciones normales oscila entre 500 y 700 ml/min/m² (Tabla 1).

Gasto cardiaco (GC)

El GC se define como el volumen de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo por unidad de tiempo. El GC es el producto del volumen sistólico (VS) por la frecuencia cardiaca (FC). El VS es dependiente de la precarga, poscarga, contractilidad, y relajación diastólica del miocardio.

Índice cardiaco (IC)

Es el GC dividido entre la superficie corporal. Esta medida es más útil en niños, dadas las diferencias del valor del GC según la edad y el peso.

La *precarga* se define como el volumen ventricular diastólico final (GEDV). En la práctica clínica no se puede medir este volumen, y frecuentemente se estima a partir de las presiones ventriculares diastólicas finales: presión de la aurícula izquierda (PAI), presión de enclavamiento pulmonar (PCP), presión de la aurícula derecha (PAD), o la presión venosa central (PVC). En un corazón

normal, el incremento de la precarga generará un incremento en el GC según la ley de Frank-Starling, hasta alcanzar una meseta a partir de la cual no se observa esta relación. El GEDV no sólo depende del volumen circulante sino también de la complianza ventricular, de la capacidad de relajación diastólica activa, y del normal funcionamiento de la válvula auriculoventricular. Para un ventrículo poco distensible serán necesarias mayores presiones para aumentar dicho volumen.

Tabla 1. Parámetros relacionados con el transporte y la utilización del oxígeno.

Fórmula	Valores normales
Gasto cardiaco (GC) = FC x VS	Variable según la edad
Índice cardiaco (IC) = GC / SC	3,5-5,5 L/min/m ²
Contenido de O ₂	
Arterial (CaO ₂) = (Hb x 1,34 x SaO ₂) + (0,003 x PaO ₂)	16 -20 ml/dl
Venoso mixto (CvO ₂) = (Hb x 1,34 x SvO ₂) + (0,003 x PvO ₂)	11 -15 ml/dl
Transporte de O ₂ (DO ₂) = IC x CaO ₂	500-700 ml/min/m ²
Diferencia arteriovenosa de O ₂ (A-VDO ₂) = CaO ₂ - CvO ₂	3-6 ml/dl
Consumo de O ₂ (VO ₂) = IC x A-VDO ₂	120-200 ml/min/m ²
Extracción de O ₂ (EO ₂) = VO ₂ / DO ₂ = (SaO ₂ - SvO ₂) / SaO ₂	15-30 %

FC: Frecuencia cardiaca; VS: Volumen sistólico; SC: superficie corporal;

Hb: concentración de hemoglobina; SaO₂: porcentaje de hemoglobina arterial saturada de oxígeno. SvO₂: porcentaje de hemoglobina venosa mixta saturada de oxígeno;

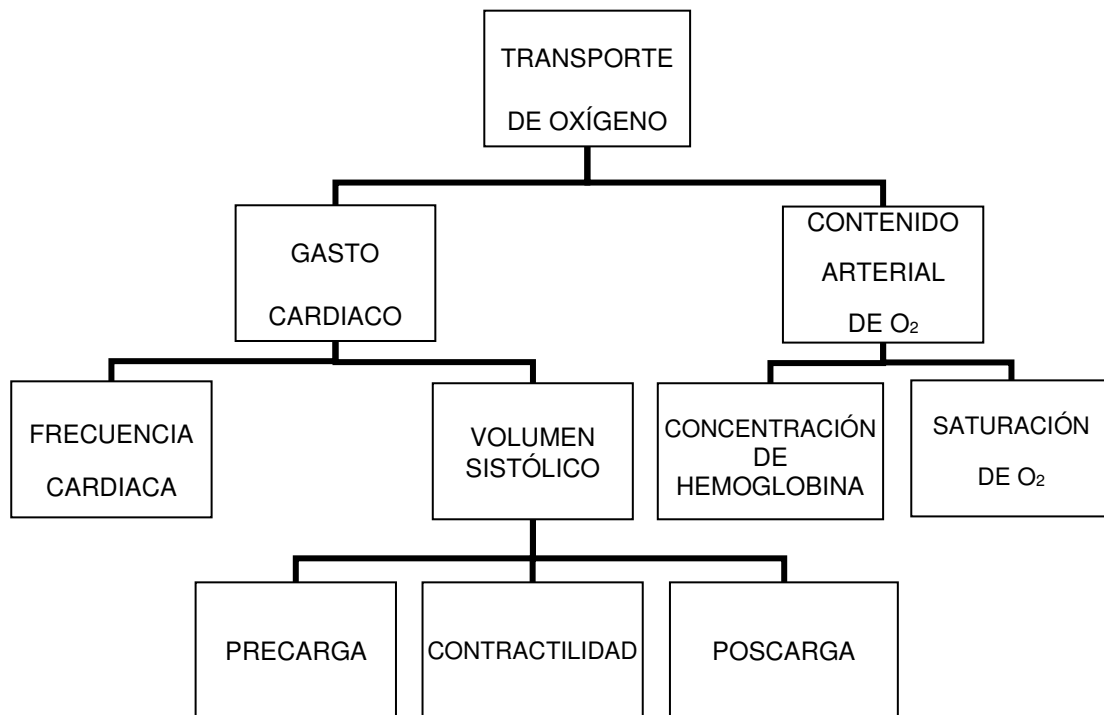
PaO₂: presión parcial de O₂ arterial; PvO₂: presión parcial de O₂ venoso mixto.

La *contractilidad* es la capacidad del ventrículo para bombear la sangre. Es decir, para una misma precarga y poscarga, un ventrículo sano será capaz de bombear más volumen de sangre que un ventrículo con contractilidad alterada. Clínicamente la contractilidad resulta difícil de medir, y se estima mediante la fracción de eyección cardiaca.

Finalmente, la *poscarga* sintetiza las fuerzas que se oponen a la eyección de sangre del ventrículo: resistencias vasculares, rigidez de los vasos (capacitancia vascular), y viscosidad sanguínea. El aumento de la poscarga disminuye el volumen sistólico y aumenta el trabajo miocárdico.

De esta forma, el incremento de la FC, el aumento de la contractilidad y de la relajación diastólica, y la optimización de la precarga y de la poscarga mejoran el GC (Figura 1). El CaO_2 puede aumentarse si se incrementa la concentración de hemoglobina y la saturación arterial de oxígeno (SaO_2). Las intervenciones que aumenten el GC y el CaO_2 aumentarán el DO_2 (7).

Figura 1. Principales determinantes del transporte de oxígeno



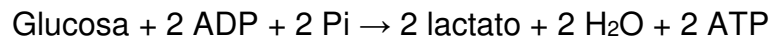
Metabolismo celular

El metabolismo de los nutrientes en la célula a través de la glucólisis aerobia es la ruta más eficiente para producir adenosintrifosfato (ATP), principal fuente energética del metabolismo celular. La conversión de glucosa en piruvato produce ATP y NADH, que debe reoxidarse mediante la cadena de transporte electrónico mitocondrial en presencia de O₂, produciendo energía adicional.



(ADP: Adenosintrifosfato; Pi: Fósforo inorgánico)

En ausencia de O₂ se pone en marcha la glucólisis anaerobia, que reoxida el NADH mediante la reducción de piruvato a lactato, y genera ATP. Este procedimiento tiene menor rendimiento energético pero no precisa O₂, y permite a las células subsistir durante un tiempo limitado.



La liberación de productos de degradación por la hidrólisis de ATP y el acúmulo de lactato genera acidosis tisular y produce alteración de diversos enzimas proteicos y de la permeabilidad de las membranas, y liberación de metabolitos potencialmente tóxicos, como los radicales libres de O₂, que agravan el daño celular.

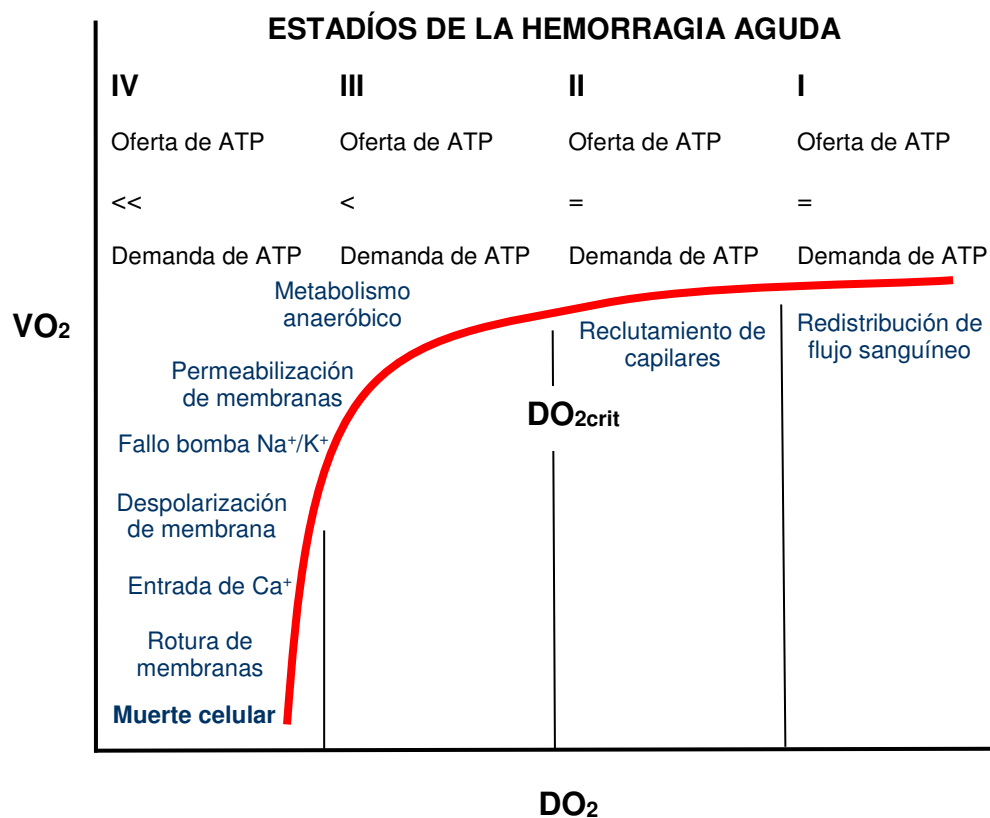
Consumo de O₂

El consumo de O₂ (VO₂) está determinado por las necesidades metabólicas. En condiciones normales existe un margen amplio para responder a los incrementos en la demanda o disminuciones de la oferta de O₂ a los tejidos, aumentando el porcentaje de oxígeno extraído, y disminuyendo por tanto la saturación venosa mixta. En consecuencia, en condiciones normales el VO₂ es independiente del DO₂. En la práctica clínica el VO₂ se estima mediante la calorimetría indirecta, o se calcula mediante el producto del GC por la diferencia arteriovenosa de O₂.

El cálculo del DO₂ proporciona una estimación global del transporte de O₂ a los tejidos, pero no puede valorar la hipoperfusión regional ni detectar áreas de

isquemia local. Un transporte inadecuado de O_2 puede resultar tanto de una disminución como de una mala distribución del flujo sanguíneo. Cuando el DO_2 no cubre las necesidades metabólicas celulares se activan varios mecanismos compensadores. Si estos mecanismos compensadores se agotan, el VO_2 se hace dependiente del DO_2 , y aparece la deuda de O_2 (8, 9). Este valor se denomina DO_2 crítico, y se sitúa en torno a 8-10 ml/kg/min (Figura 2).

Figura 2. Estadios de la hemorragia aguda. Cambios del consumo de oxígeno (VO_2) en función de los cambios en el transporte de O_2 (DO_2) y la relación con los estadios de la hemorragia y con los cambios a nivel celular.



4. CLASIFICACIÓN DEL SHOCK

El shock puede clasificarse según el componente del transporte de oxígeno que está más comprometido (figura 1). Sin embargo, los avances en biología molecular y en monitorización hemodinámica han permitido conocer que en determinados tipos de shock pueden estar afectados varios componentes. Asimismo, independientemente de su etiología, el shock puede desencadenar respuestas moleculares y celulares similares, y producir manifestaciones clínicas comunes, como la fiebre, la taquicardia, la taquipnea y la leucocitosis. Estas respuestas se han englobado dentro del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Los mecanismos que desencadenan un SIRS no sólo se relacionan con un déficit continuado de oxígeno en los tejidos sino también con otras alteraciones, como el daño inflamatorio, la traslocación intestinal de toxinas bacterianas y la puesta en marcha de secuencias de apoptosis en células de órganos vitales.

Tipos de shock

De forma clásica se han descrito cuatro tipos de shock: hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo, según la combinación de la alteración de los parámetros hemodinámicos (10), a los que se añade el shock disociativo en el que la perfusión es adecuada pero las células tienen limitada la extracción de O₂ (11) (Tabla 2). En la práctica clínica, raramente se encuentra un tipo de shock puro, siendo el componente hipovolémico el que más frecuentemente acompaña a otros tipos de shock; y la hipoperfusión tisular es el denominador común a todos ellos.

Tipos:

- Hipovolémico: descenso del volumen de sangre circulante y por tanto de la precarga, del GC y de la capacidad de transporte de O₂.
- Cardiogénico: anomalía primaria de la bomba cardíaca.
- Obstructivo: obstrucción mecánica del flujo de salida del ventrículo izquierdo.
- Distributivo: alteración del tono vascular con mala distribución del flujo de sangre con GC elevado, normal o disminuido.
- Disociativo: alteración de la extracción de O₂ por las células con adecuada perfusión tisular.

Tabla 2. Etiología del shock

Hipovolémico	Hemorragia. Deshidratación por pérdidas gastrointestinales: diarrea, vómitos, fístulas gastrointestinales, pancreatitis. Poliuria (cetoacidosis diabética, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal aguda). Quemaduras.
Cardiogénico	Cirugía cardíaca. Arritmias. Cardiopatías congénitas. Alteraciones metabólicas: hiperkalemia, acidosis, hipoxia. Miocarditis-miocardiopatía. Traumatismo. Infarto agudo de miocárdio.
Obstrutivo	Taponamiento cardíaco. Neumotórax a tensión. Embolia pulmonar masiva. Hipertensión pulmonar grave. Obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo.
Distributivo	Sepsis. Anafilaxia. Neurogénico. Intoxicación por vasodilatadores. Hipotiroidismo
Disociativo	Intoxicación por monóxido de carbono. Intoxicación por cianuro. Metahemoglobinemia.

5. EFECTOS MULTISISTÉMICOS DEL SHOCK Y MECANISMOS COMPENSADORES

Los principales componentes del shock hemorrágico son la reducción brusca de volumen circulante y la disminución de la cantidad total de hemoglobina, que limita la capacidad transportadora de O₂. El volumen de sangre circulante varía según la edad y la situación clínica. En niños el volumen circulante representa un 8-9% del peso corporal, y en lactantes un 9-10% (12).

El shock es un proceso dinámico, dependiente de la interacción entre el paciente, la enfermedad, el tiempo transcurrido y el tratamiento administrado. Debido a su naturaleza progresiva, se ha dividido de forma clásica en dos fases: *compensado* y *descompensado* (4).

Shock compensado

En la fase inicial, los mecanismos compensadores logran mantener las funciones vitales y evitar la propagación del shock (13). Algunas células como las células musculares y los hepatocitos son más resistentes que otras a la hipoxia. Sin embargo, las neuronas sufren lesiones irreversibles tras pocos minutos de hipoxia. Las células de la mucosa intestinal y gástrica son especialmente sensibles a la hipoxia, y en ellas se puede observar metabolismo anaeróbico antes de detectar disminución del VO₂ (14).

Los niños previamente sanos pueden mantener una tensión arterial normal a pesar de existir hipoperfusión (shock compensado). Es esencial identificar el shock durante la fase de compensación, ya que puede empezar a producirse alteración de la función celular antes de alterarse la tensión arterial.

Tabla 3. Signos y síntomas de los estadios iniciales del shock.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	SIGNOS O SÍNTOMAS
Alteración hemodinámica	Pulso débil Colapso venoso Cianosis Astenia Oliguria Sed <i>*Hipotensión si descompensado</i>
Mecanismos compensadores	Taquicardia Palidez Sudor frío Livideces Relleno capilar lento Gradiente térmico
Lesión celular	Acidosis metabólica Elevación del ácido láctico Taquipnea Agitación, ansiedad <i>*Obnubilación y coma si descompensado</i>

Shock descompensado

Es la situación clínica en la que el DO_2 a los órganos vitales está comprometido predominando el metabolismo anaeróbico, y si no se inicia un tratamiento inmediato, existe un riesgo elevado de muerte. Independientemente de cualquier cambio en el tono vasomotor o de la función ventricular, pérdidas del 30-40% del volumen sanguíneo circulante producen hipotensión y disminución de la perfusión de los órganos (17). Se ha documentado en modelos animales experimentales que una pérdida mayor del 40% de la volemia que no se trata adecuadamente en menos de 2 horas conlleva a un shock irreversible (16). El concepto de shock irreversible tiene escasa utilidad clínica, ya que se trata de un concepto postmortem. Sin embargo, implica que el daño en los órganos vitales es de tal magnitud que el fallecimiento ocurre a pesar de un tratamiento adecuado que reestablezca un transporte adecuado de oxígeno.

Efectos multisistémicos del shock y mecanismos de compensación

La disminución del volumen sanguíneo circulante produce una disminución del retorno venoso a la aurícula derecha, repercutiendo en la precarga cardiaca. Según la pérdida de volemia, de su velocidad de instauración y de los mecanismos compensadores, se produce un descenso del GC y del DO_2 . Este descenso estimula la activación de mecanismos compensadores mediados por el sistema nervioso autónomo simpáticoadrenérgico y liberación de catecolaminas endógenas. La vasoconstricción intensa en la piel, músculo y territorio esplácnico redistribuye el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales (13).

El mantenimiento del volumen minuto cardiaco se consigue mediante el aumento de la FC y de la contractilidad para compensar la disminución del VS. La vasoconstricción aumenta el retorno venoso para mejorar la precarga. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de hormona antidiurética y de péptidos natriuréticos atriales incrementan la reabsorción tubular de sodio y agua, y la vasoconstricción del músculo liso arteriolar, lo que provoca el ingreso de líquido intersticial en el espacio intravascular (13).

A nivel microcirculatorio, el reclutamiento de superficie capilar y el aumento del flujo capilar secundarios a la disminución del tono arteriolar y de los esfínteres precapilares son los responsables del aumento de la extracción de O_2 por los tejidos. El acortamiento de la distancia capilar-célula, y el desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina también mejoran la cesión de O_2 a los tejidos. El aumento de flujo capilar produce un incremento en el retorno venoso al corazón que aumenta a su vez el GC, potenciando los mecanismos anteriores (17).

A nivel celular, la disminución crítica del DO_2 produce hipoxia tisular, activando el metabolismo anaerobio, que afecta a la regeneración de compuestos de fosfatos de alta energía ($ADP \rightarrow ATP$), y produce acúmulo de lactato. Se ha comprobado la existencia de una priorización de la actividad metabólica a nivel celular con objeto de permitir la supervivencia en situaciones de hipoxia, restringiendo el consumo de ATP exclusivamente a procesos vitales. La disminución de la oferta energética aumenta la permeabilidad de la membrana

celular, alterando la bomba Na/K, con disminución del potasio intracelular y aumento del sodio, favoreciendo la aparición de edema celular. La acidosis intracelular y la liberación de hidrolasas lisosómicas inducen la lisis celular. La hipoperfusión desestabiliza la membrana mitocondrial, generando electrones libres que son los agentes del daño oxidativo tisular (18). La disfunción de los miocitos puede deteriorar el volumen minuto cardíaco en el tiempo, conduciendo al shock cardiogénico. Por otra parte, la hipoxia endotelial y epitelial puede producir aumento de la permeabilidad y progresivo edema tisular, induciendo la traslocación bacteriana y tóxica a nivel intestinal.

Coagulopatía

El sangrado es la principal causa prevenible de muerte entre los pacientes politraumatizados (3). Aproximadamente un tercio de los adultos con sangrado activo presenta coagulopatía a su llegada al hospital. Este subgrupo de pacientes presenta una elevada incidencia de fallo multiorgánico y muerte comparado con los pacientes con lesiones similares sin coagulopatía. El manejo apropiado del sangrado masivo del paciente politraumatizado incluye la rápida identificación del origen del sangrado, el inicio de medidas precoces que minimicen las pérdidas de sangre, y restablezcan la perfusión tisular y la estabilidad hemodinámica.

La coagulopatía aguda inicial asociada al politraumatismo es multifactorial, resultado de una combinación del shock, de la generación de trombina relacionada con el daño tisular, y de la activación de la fibrinólisis y de la anticoagulación. Esta situación está influenciada por factores ambientales y

terapéuticos que contribuyen a la acidosis, hipotermia, hemodilución, hipoperfusión y consumo de factores de coagulación (19), que pueden aparecer también en el shock hemorrágico de otra etiología.

Alteración inmunológica

El trauma y la hemorragia activan el sistema inmune e incrementan la inflamación a través de mensajeros secundarios, expresión génica y activación de los neutrófilos. Los efectos inflamatorios de la hemorragia pueden ser tan perjudiciales como los efectos hemodinámicos de la pérdida de volumen. Este SIRS inducido por la hemorragia disminuye el papel protector de la respuesta inmune. La disfunción inmune se ha asociado a fallo multiorgánico y a sepsis, que son responsables de la mayor parte de los fallecimientos tardíos tras los traumatismos (20).

Otras alteraciones

La insuficiencia respiratoria es frecuente durante el shock, bien por fatiga muscular o por aparición de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) secundario.

El fallo renal asociado al shock puede ser debido a una insuficiencia renal prerrenal, necrosis tubular aguda, o necrosis cortical, y es posible observar estas lesiones de manera secuencial.

Los efectos gastrointestinales más frecuentes son la lesión aguda de la mucosa gastrointestinal, la isquemia mesentérica y el íleo paralítico. La redistribución

del flujo sanguíneo hacia órganos vitales puede generar isquemia mesentérica, con diferentes grados de necrosis transmural y aparición de traslocación bacteriana, asociada a sepsis y perpetuación del fallo multiorgánico. El íleo parálítico puede ser consecuencia de la hipoxia mesentérica, de las alteraciones hidroelectrolíticas y de los efectos secundarios de los sedantes y analgésicos (21).

En resumen, el shock hemorrágico es una patología multifactorial donde los efectos circulatorios e inflamatorios suceden al mismo tiempo.

6. RECONOCIMIENTO INICIAL Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL SHOCK HEMORRÁGICO

El shock y la insuficiencia respiratoria aguda son las principales causas de muerte evitable en el niño politraumatizado. En estos pacientes el shock hipovolémico es muy frecuente e incrementa la mortalidad en un 50 %.

Se ha sugerido que una asistencia inicial precoz, agresiva y de calidad puede reducir la mortalidad en un 30% (5). Un elevado índice de sospecha y el conocimiento de las condiciones que pueden desencadenar el shock en el niño son claves para diagnosticarlo precozmente, ya que un estado de shock compensado puede presentarse de forma sutil. Por ello es fundamental realizar una historia clínica orientada y un rápido examen físico centrado en los signos de hipoperfusión (Tabla 3).

6.1. EXPLORACIÓN FÍSICA

La valoración de algunos parámetros que permiten monitorizar la respuesta al tratamiento requiere la cateterización de una vena central y una arteria, pero estos procedimientos pueden ser técnicamente difíciles y consumen tiempo, por lo que inicialmente es necesario utilizar métodos menos invasivos. La presión arterial se puede medir de forma no invasiva mediante manguito de tensión. Los parámetros clínicos como la diuresis, el estado mental, la calidad de los pulsos periféricos y el estado de la piel son útiles para guiar el tratamiento en los estadios iniciales (22, 23).

En la tabla 4 se describe la clasificación de la gravedad de la hemorragia según la pérdida de sangre estimada y los signos y síntomas asociados. Existe una alteración del estado general, con agitación y sudoración. La coloración de la piel puede evolucionar desde palidez grisácea a reticular o moteada. Aparece frialdad de extremidades, con gradiente térmico creciente de distal a proximal según aumenta la vasoconstricción periférica y la redistribución del flujo. El tiempo de relleno capilar aumenta por encima de 3-4 segundos (24). Puede aparecer taquipnea estimulada por el descenso de DO_2 , o respiración de Kussmaul si existe acidosis metabólica. Aparece taquicardia, con pulsos periféricos débiles o ausentes, e hipotensión ortostática. Hay sensación de sed y disminución de la diuresis. Según el grado de hipoperfusión cerebral se produce ansiedad o agitación y disminución progresiva del nivel de la conciencia (25).

Es importante evaluar en conjunto los signos de shock porque la existencia de varios de los signos pueden ser debidos a otras causas (26).

Tabla 4. Clasificación del shock hemorrágico en función de la pérdida de volumen.

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
% pérdida volumen	< 15 %	15-30 %	30-40 %	>40 %
Frecuencia cardiaca	Normal	Elevación leve	Elevación moderada	Elevación marcada
Frecuencia respiratoria	Normal	Elevación leve	Elevación moderada	Elevación marcada o ausente
Presión arterial	Normal o levemente elevada	Disminución leve	Disminución	Disminución
Pulsos	Normal	Normal o periférico disminuido	Débil o periférico ausente	Periférico ausente. Central débil o ausente.
Piel	Caliente y rosada	Extremidades frías, moteada	Extremidades frías y moteadas, palidez	Extremidades frías con palidez o cianosis
Relleno capilar	Normal	Prolongado	Muy prolongado	Muy prolongado
Estado mental	Ansiedad leve	Ansiedad leve. Confuso Combativo	Ansiedad marcada. Confuso, letárgico	Muy confuso o letárgico. Comatoso
Diuresis	Normal	Disminución leve	Disminución moderada	Disminución marcada. Anuria.

Traducido de: Hazinski, MF, Barkin, RM. Shock. In: Pediatric emergency medicine: Concepts and clinical practice, Barkin, RM (Ed), Mosby-Yearbook Inc, St. Louis, MO 1997. p. 118; y de Waltzman, ML, Mooney, DP. Major trauma. En: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, Fleisher, GR, Ludwig, S, Henretig, FM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p. 1354.

6.2. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA BÁSICA

Como hemos comentado previamente, existe un aumento de la FC, y de la diferencia entre la temperatura central y cutánea (temperatura diferencial).

Si el estado de shock empeora, puede aparecer disminución de la presión arterial. Generalmente se define la hipotensión como una presión arterial sistólica menor del percentil 5 para la edad:

- 60 mmHg en neonatos a término (0–28 días).
- 70 mmHg en lactantes (1 a 12 meses).
- $70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{edad en años})$ en niños de 1 a 10 años.
- 90 mmHg en niños mayores de 10 años.

La PVC también puede estar disminuida.

La presión de perfusión tisular (PPT) que es la diferencia entre la tensión arterial media (TAM) y la presión venosa central (PVC), refleja indirectamente y de forma global la presión de perfusión tisular. La PPT se ha recomendado como guía de tratamiento aunque no existen estudios que hayan validado la utilidad de este parámetro (27).

6.3. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA AVANZADA

La monitorización hemodinámica es fundamental para realizar un tratamiento adecuado los pacientes con shock, siendo especialmente interesante medir o estimar el GC (28). La medición de los parámetros de volemia y precarga es importante para el tratamiento del shock hemorrágico, ya que la detección de hipovolemia y su corrección precoz son prioritarias, pero por otro lado, la sobrecarga de fluidos se ha asociado a un aumento de complicaciones y

mortalidad (29, 30). La estimación de la precarga puede realizarse mediante parámetros estáticos o dinámicos.

Parámetros estáticos de presión y volumen

Los *parámetros estáticos de presión* más utilizados son la PVC, la PAI y la PCP (31). Sin embargo, su capacidad para valorar la volemia es escasa. En adultos críticamente enfermos, la capacidad de la PVC para predecir la respuesta a la expansión de volumen es sólo del 56 % (32). La PVC y PCP no han demostrado capacidad predictora en niños en múltiples estudios (33).

Las mediciones de los *parámetros estáticos de volumen* como el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía, el GEDV mediante termodilución transpulmonar (TDTP), o los parámetros medidos por dilución del ultrasonido (CoStatus®) no están limitadas por el esfuerzo respiratorio espontáneo. Sin embargo, no han demostrado ser capaces de determinar la respuesta a la expansión de la volemia en niños (33-35). Esto puede ser debido a que un valor aislado del volumen intraventricular no evalúa la posición en la curva de Frank-Starling, y por tanto su capacidad de respuesta a los fluidos (36, 37).

Los únicos parámetros estáticos con valor predictivo en niños han sido medidos mediante ecografía transesofágica (ETE) (índice de volumen latido: IVS-ETE y el tiempo de flujo aórtico corregido: FTc). El IVS-ETE predijo la respuesta adecuada a la expansión en un estudio sobre 50 pacientes (34), y hacen falta más estudios que lo confirmen. El FTc mide el flujo de sangre en la aorta

descendente y lo corrige por la FC. En el único estudio pediátrico realizado se han observado resultados contradictorios, ya que la capacidad de predecir la respuesta únicamente se observó en pacientes que no habían sido ingresados en la UCIP por patología cardíaca (38).

Parámetros dinámicos: monitorización hemodinámica funcional.

Se basan en la respuesta de ciertos parámetros hemodinámicos a variaciones intermitentes de la precarga no inducidas por la infusión de líquidos, sino por maniobras que redistribuyen el volumen intravascular como la ventilación mecánica o la elevación pasiva de piernas. A pesar de que varios estudios en adultos han encontrado que los parámetros dinámicos son superiores a los estáticos para valorar la respuesta a la expansión (15), los resultados en niños no son concluyentes (33). Los parámetros dinámicos se pueden clasificar según el método que produce la variación de la precarga (37) (Tabla 5).

- Parámetros basados en la variación del volumen sistólico producida por la interacción de la ventilación mecánica.
- Parámetros basados en la variación de parámetros no relacionados con el volumen sistólico (colapsabilidad de la vena cava, distancia de la onda R del ECG al inicio de la onda de presión arterial o de la pletismografía, velocidad de flujo aórtico) inducidos por la ventilación mecánica.
- Parámetros basados en la variación de la precarga secundaria a métodos diferentes de la ventilación mecánica como la elevación pasiva de piernas (EPP).

Los parámetros que más se han evaluado en niños son: la variación de la presión de pulso (VPP), la variación del volumen latido (VVS), mediante el contorno de la onda de pulso; el índice de variabilidad de la pletismografía (IPV) mediante el contorno de la onda del pulsioxímetro, y la variación de la velocidad pico del flujo aórtico con la respiración (ΔV_{peak}) o tras elevación pasiva de piernas ($\Delta IC-EPP$) (33, 37). El estudio de casi todos estos parámetros requiere una monitorización arterial invasiva, un monitor específico, o un ecógrafo y entrenamiento adecuado.

La variación de la presión del pulso (VPP) y la variación del volumen sistólico (VVS) han sido los más estudiados ya que se obtienen de forma automática de algunos monitores de GC, aunque los resultados sobre su utilidad han sido contradictorios en niños y en modelos experimentales (34, 39). Un estudio encontró que el punto de corte de VVS para predecir la respuesta a volumen en modelos porcinos pediátricos fue de 9,5 % (39).

Los estudios pediátricos que han evaluado el IVP en niños han mostrado resultados contradictorios, con dos estudios a favor y dos en contra (33, 40).

EL ΔV_{peak} es el único parámetro que ha demostrado su capacidad para predecir la respuesta a la expansión de la volemia en los cuatro estudios pediátricos en los que se ha analizado (33). Sin embargo, es necesario un aprendizaje para su medición y realizar una ETE. Otros parámetros medidos mediante ETE han mostrado resultados contradictorios o favorables únicamente en pacientes tras cirugía cardiaca (33).

Las limitaciones de los dos primeros grupos de parámetros son la necesidad de ventilación mecánica, de ausencia de respiraciones espontáneas y de arritmias. Dado que los niños tienen una mayor complianza pulmonar, de la pared torácica y del árbol arterial, es posible que la variación de la presión intratorácica con volúmenes corrientes normales (8-10 ml/kg) no produzca cambios en la precarga o en la presión de pulso. Otras situaciones que influyen en la medición son el cierre esternal diferido, la hipertensión intraabdominal, el uso de una presión final espiratoria positiva (PEEP) elevada, el tratamiento con vasoconstrictores y la complianza de los ventrículos (41).

Las ventajas de la medición del Δ IC-EPP es que puede realizarse en pacientes no intubados y en ausencia de ritmo sinusal (15). En el único estudio realizado en niños se observó que un aumento del IC mayor o igual al 10% tras la EPP predijo una respuesta positiva a la expansión con volumen con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 85% (42).

6.4. MEDICIÓN DEL ÍNDICE CARDIACO

Los sistemas de medición del IC deben reunir 8 características: precisión, reproducibilidad, rapidez del tiempo de respuesta, objetividad, facilidad de medición, ausencia de morbilidad y una relación coste-eficacia adecuada (43). Por desgracia ningún sistema reúne estas características en niños. El IC puede medirse por distintos métodos: ecuación de Fick, dilución de un indicador, ultrasonido-doppler, bioimpedancia, biorreactancia y análisis del contorno de la onda de pulso (Tabla 5).

Tabla 5. Métodos de medición de gasto cardiaco

Principio	Método	Ventajas	Inconvenientes	Otras variables
Fick	Calorimetría indirecta	Precisión si se realiza adecuadamente	Precisa medición de SvO ₂ , FiO ₂ < 50 %.	Consumo de oxígeno.
Dilución	Termodilución con catéter arterial pulmonar (Swan Ganz)	Precisión. Semicontinuo o continuo.	Mayor riesgo en niños.	Presión arterial pulmonar; presión de enclavamiento, SvO ₂ .
	Termodilución transpulmonar	Menos invasivo que el Swan-Ganz.	Precisa de un catéter arterial específico (coste).	Valores de precarga, contractilidad, poscarga, agua extravascular pulmonar y de respuesta a fluidos.
	Litio	Precisión, Menos invasivo que el Swan-Ganz.	Riesgo de toxicidad en menores de 40 kg. Precisa analítica de sangre cada vez.	
Doppler-Ultrasonido	Ecocardiografía transtorácica	No invasivo.	Experiencia del observador.	Información funcional y estructural.
	Ecocardiografía transesofágica	Poco invasivo pero requiere sedación.	Menor precisión. Variabilidad interobservador.	
Bioimpedancia	Torácica	No invasiva	No útil en niños.	Parámetros relacionados con precarga y contractilidad.
Biorreactancia	Torácica	No invasiva	No útil en niños	Parámetros relacionados con precarga y contractilidad
Contorno de la onda de pulso	Área de la presión sistólica	Continuo.	Precisa la cizura dicrota	Variación de la presión de pulso (VPP): respuesta a fluidos.
	Algoritmo de Windkessel modificado		No evaluado en pediatría.	
	Análisis de la frecuencia		No evaluado en pediatría.	

El sistema PiCCO (Pulsion Medical System, Munich, Alemania) mide el GC de forma intermitente mediante termodilución transpulmonar (TDTP) y de forma continua mediante el análisis del contorno del pulso (44).

La técnica de TDTP se basa en el análisis de la curva de variación térmica, que se genera en la sangre tras la inyección de un volumen de suero a una temperatura conocida a través de un catéter venoso central. El catéter arterial se coloca generalmente en la arteria femoral. Esta técnica permite medir el GC y obtener una serie de parámetros calculados: resistencias vasculares sistémicas (RVS), volumen latido (VS), volumen de sangre intratorácico (ITB) y agua extravascular pulmonar (ELW). Los datos se pueden transformar de forma automática en índices referidos a la superficie corporal (IRVS, IVS, ITBI, ELWI). El análisis de la onda de pulso precisa una calibración previa mediante termodilución, y recalibraciones cuando sucedan cambios hemodinámicos importantes. Este método ha probado su fiabilidad para la medición del GC tanto en estudios experimentales (45-47), como en adultos (48, 49) y niños (35, 50-52).

6.5. ANALÍTICA

Los exámenes de laboratorio aportan una información limitada en los estadios iniciales del shock, siendo útiles la gasometría arterial y venosa y el nivel de lactato como marcadores globales de la perfusión y extracción de O₂.

Como hemos señalado previamente según la causa, gravedad y duración del shock también pueden aparecer alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hiperpotasemia, de la función renal y hepática, trombopenia y coagulopatía.

Acidosis sistémica

Aparece cuando se supera la capacidad de tamponamiento de la sangre, por lo que es un signo tardío, y por tanto, un pH normal no descarta la existencia de hipoperfusión regional (53).

Saturación venosa mixta y saturación venosa central.

La saturación venosa mixta (SvO_2) refleja el porcentaje de hemoglobina oxigenada en una muestra obtenida de la arteria pulmonar; mientras que la saturación venosa central ($SvcO_2$) lo hace de muestras de la aurícula derecha o cava superior. Su descenso refleja un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 , representando una disminución del aporte y/o un aumento de la extracción de O_2 . La SvO_2 disminuye precozmente en el shock hipovolémico y cardiogénico, sin embargo no lo hace en el distributivo.

La saturación venosa mixta precisa la colocación de un catéter en la arteria pulmonar. La $SvcO_2$ de la aurícula derecha se correlaciona con la saturación venosa mixta, siendo un 5 a 7 % más elevada que ésta y se ha relacionado con el volumen intravascular en un modelo animal de shock hemorrágico (54), y con las necesidades de transfusión en pacientes politraumatizados (55). Los valores de $SvcO_2$ han sido utilizados como objetivo terapéutico en el shock séptico recomendándose alcanzar unos valores mayores de 70 % (31). Sin embargo, algunos autores afirman que sus niveles al inicio del shock carecen de valor pronóstico (56). La $SvcO_2$ tiene como limitaciones que no sólo está disminuida en el shock sino también en situaciones de hipoxemia y cardiopatías congénitas cianógenas, y además se ha mostrado que una $SvcO_2$

normal en los pacientes sépticos no excluye la respuesta a la expansión de volumen (aumento del GC en respuesta a la administración rápida de fluidos), lo que cuestiona la idoneidad de una $SvcO_2 \geq 70\%$ como objetivo hemodinámico de la resucitación (57).

Lactacidemia

El lactato sérico es un parámetro diagnóstico y un marcador pronóstico de shock hemorrágico (58). La producción de ácido láctico por el metabolismo anaerobio aumenta cuando existe deuda de O_2 e hipoperfusión tisular, y refleja la gravedad del shock hemorrágico (59-62). Los niveles elevados de lactato (>8 mmol/L) se han relacionado con mayor mortalidad en adultos politraumatizados (63). Su medición seriada puede ser un indicador pronóstico fiable y permite valorar la respuesta al tratamiento (64). El aclaramiento de lactato se relaciona con mayor supervivencia (65). Sin embargo, la corrección de la deuda de O_2 no siempre disminuye la concentración de lactato, ya que éste también puede elevarse por disminución de su eliminación (secundario a insuficiencia hepática o renal) y por otras causas (hiperglucemia, catecolaminas, metabolopatías, diabetes mellitus, intoxicaciones) (66).

Déficit de bases venoso central y arterial

El déficit de bases (DB) o exceso de bases (EB) negativo proporciona una estimación indirecta de la acidosis tisular secundaria a la alteración de la perfusión (59). Como ocurre con el lactato, el valor inicial del DB es un predictor de mortalidad en los pacientes con shock hemorrágico traumático (67). Se ha estratificado el déficit en 3 categorías: leve (-3 a -5 mEq/L), moderado (-6 a -9

mEq/L) y grave (< -10 mEq/L), relacionándolo con las necesidades de transfusión en las primeras 24 h, y el riesgo de fallo multiorgánico y muerte (68), encontrando que el DB es mejor marcador pronóstico de fallecimiento que el pH arterial (69). En otros estudios se ha observado que el DB es un indicador sensible de la gravedad del shock hemorrágico y del riesgo de mortalidad, tanto en pacientes pediátricos como en adultos (70, 71). La medición del DB en sangre venosa ha demostrado predecir la supervivencia de adultos politraumatizados mejor que en sangre arterial (72). A pesar de que el DB y el lactato sérico valoran bien el shock y la respuesta a la reanimación, no siempre se correlacionan adecuadamente entre sí en pacientes con traumatismos graves (73), por lo que se recomienda evaluar de manera independiente ambos parámetros (59, 73).

Diferencia venoarterial de CO₂ (DvaCO₂)

El dióxido de carbono (CO₂) venoso se eleva por un aumento de la producción de ácidos orgánicos derivados del metabolismo anaerobio al disminuir el DO₂, y por el enlentecimiento de su transporte y eliminación en los pulmones por la disminución del GC. Se ha observado que la diferencia de la concentración de CO₂ entre la sangre arterial y la venosa de la arteria pulmonar (venosa mixta) se correlaciona con el grado de inestabilidad hemodinámica (74). Sin embargo, la DvaCO₂ entre sangre venosa central y sangre arterial únicamente ha demostrado tener valor predictivo negativo si es normal ($< \text{ó} = 5$ mmHg) (75).

Relación entre la diferencia venoarterial de CO₂ y la diferencia del contenido arteriovenoso de O₂ (DvaCO₂/C(a-v)O₂)

En condiciones de hipoxia tisular la producción total de CO₂ (VCO₂) debe estar menos reducida que el consumo de O₂ (VO₂), ya que se produce CO₂ de forma anaeróbica. Así, el cociente VCO₂/VO₂, y por lo tanto la relación entre la diferencia venoarterial de CO₂ y la diferencia del contenido arteriovenoso de O₂ (DvaCO₂/C(a-v)O₂) debe aumentar. Este cociente ha demostrado en un estudio retrospectivo en adultos en estado crítico tener una buena correlación con los niveles de lactato en sangre (76), y ser mejor predictor de mejoría de la perfusión tisular tras la infusión de fluidos que la SvO₂ (57). No ha sido evaluado en niños.

6.6. VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN Y OXIGENACIÓN TISULAR

Tonometría gástrica

Se ha sugerido que la valoración de la perfusión regional puede predecir el pronóstico mejor que los parámetros hemodinámicos globales (77). El flujo esplácnico se reduce durante el shock hipovolémico de forma precoz por redistribución del flujo sanguíneo como mecanismo de compensación (14).

La tonometría gástrica es una técnica mínimamente invasiva que valora la perfusión esplácnica mediante la estimación del pH intramucoso gástrico (pHi) a partir de la medición de la presión parcial de CO₂ (PgCO₂) en la mucosa gástrica (78). La PgCO₂ intramucosa puede aumentar tanto por disminución de su aclaramiento secundario a la disminución del flujo (79), como por aumento secundario a la hipoxia tisular y metabolismo anaeróbico (80). La hipoperfusión

disminuye inicialmente el flujo sanguíneo, pero no la fosforilación oxidativa, por lo que la $PgCO_2$ refleja tanto el metabolismo local como el flujo de sangre regional (15). En un estudio en adultos la reanimación guiada mediante tonometría gástrica logró una mayor supervivencia que el tratamiento habitual (81), pero esto no ha sido confirmado en estudios posteriores (82). En niños críticamente enfermos un valor de pHi menor de 7,30 fue predictor de un mayor número de complicaciones (83) y de mortalidad (84). Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre los valores de pHi y otros parámetros que estiman la perfusión sistémica (85, 86). Por otra parte, ni los valores del pHi ni su evolución han demostrado tener valor pronóstico en niños con shock séptico (86, 87). Debido a la dificultad de colocación de una sonda nasogástrica especial de elevado coste, de la necesidad de un monitor específico y a su medición intermitente (cada 10 minutos), esta técnica se encuentra en desuso en la práctica clínica, utilizándose casi exclusivamente en estudios experimentales.

Capnometría sublingual y bucal

Esta técnica se basa en el mismo principio que la tonometría gástrica, con la ventaja de valorar una mucosa más accesible. En estudios en adultos con inestabilidad hemodinámica (88), y en modelos experimentales de shock hemorrágico (89) han demostrado una mejor capacidad de predicción que el lactato y la saturación venosa mixta. Sin embargo, ésta técnica ha sido abandonada tras la descripción de varios casos de shock séptico producido por el sistema de medición sublingual.

Espectroscopia cercana al infrarrojo

La tecnología de espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) es un método que permite valorar la oxigenación tisular cerebral en niños (90) y en modelos animales de shock hipovolémico (91,92). Este método mide de forma no invasiva la saturación de oxígeno de la hemoglobina tisular basándose en la espectrofotometría, mediante sensores de fibra óptica que comparan la diferente absorción óptica de los tejidos a la luz cercana al espectro infrarrojo (93). Al contrario que la pulsioximetría, el sistema NIRS mide tanto la oxihemoglobina arterial como la venosa, reflejando al mismo tiempo el transporte y consumo de O₂ del tejido monitorizado (94).

La espectroscopia cercana al infrarrojo se utilizó inicialmente para valorar la saturación cerebral, colocando los sensores en la región frontal, y posteriormente para valorar la perfusión en otras localizaciones (renal, esplácnica), aunque no existen estudios que hayan demostrado claramente su utilidad (95, 96). A pesar de que se han observado la existencia de una correlación entre la oximetría tisular y otros parámetros de perfusión obtenidos de forma invasiva, todos los estudios han encontrado un sesgo constante (error sistemático) y una precisión baja (97), por lo que parece que su utilidad es la valoración de las tendencias más que los valores absolutos. Además, en niños no está bien definido cuales son los límites superiores e inferiores, pudiendo existir variabilidad interindividual importante.

La saturación muscular medida en la eminencia tenar o el antebrazo en adultos ha demostrado una buena correlación con la gravedad y evolución del shock en

pacientes politraumatizados (98, 99), aunque en niños sólo ha demostrado una correlación débil en un estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (100).

Otra forma de evaluar la oxigenación tisular es mediante el análisis de los episodios de desaturación y la prueba de oclusión vascular. Se ha descrito que los episodios con un índice de desaturación superior a 3000 % por segundo durante la cirugía cardíaca fueron predictores de inestabilidad hemodinámica y metabólica (101). La prueba de oclusión vascular consiste en medir la oxigenación muscular en la eminencia tenar o el antebrazo del paciente durante tres fases: oclusión vascular mediante un manguito, revascularización-hiperemia y regreso a la línea basal. Se fundamenta en el análisis de la capacidad de la microcirculación de reclutar capilares durante la fase de isquemia. Se ha descrito que la pendiente de revascularización se correlaciona con el pronóstico de adultos con sepsis (102), con la respuesta a noradrenalina en pacientes con shock séptico e hipotensión grave (103), y con la respuesta a la expansión de volumen en adultos tras cirugía abdominal (104).

Microcirculación

El flujo a través de la red de la microcirculación de los pequeños vasos, incluyendo las arteriolas, capilares y vénulas se regula a través de las interacciones entre estos vasos según la demanda metabólica local y global. En los últimos años se ha demostrado la importancia de la microcirculación ya que varios estudios han mostrado una mayor mortalidad en los pacientes en los que persiste una alteración de la microcirculación a pesar de haber normalizado los parámetros macrohemodinámicos (105,106). Por ello se ha

propuesto que uno de los objetivos prioritarios del tratamiento del shock debe ser restaurar la microcirculación y perfusión tisular (107,108).

La evaluación de la microcirculación es complicada y en la práctica clínica se realiza por métodos clínicos y poco objetivos como el relleno capilar. El análisis de la microcirculación mediante microscopía lateral de campo oscuro ha demostrado en estudios clínicos y experimentales, ser capaz de detectar más precozmente el shock y pronosticar con mayor fiabilidad la supervivencia que los métodos hemodinámicos clásicos (106,107,109). A pesar de que la disfunción de la microcirculación parece un punto clave en la fisiopatología del fallo multiorgánico, los estudios que han evaluado los efectos de diferentes tipos de fluidos de resucitación sobre la microcirculación son escasos y heterogéneos. En el shock hipovolémico únicamente ha sido evaluado en estudios experimentales (110-113).

Los fluidos de resucitación y los fármacos vasoactivos son los componentes fundamentales de la estabilización inicial. Dos estudios recientes han demostrado que la infusión de fluidos en pacientes adultos con sepsis puede mejorar la perfusión microvascular, el aumento de la proporción de capilares perfundidos y la disminución de la heterogeneidad de perfusión, con escasos cambios sobre la macrohemodinámica (114,115). Los efectos de la infusión de fluidos sobre la microcirculación aparecen en la fase temprana de la sepsis, mientras que posteriormente la administración de líquidos no parece mejorar la microcirculación a pesar de aumentar el GC (114). Se desconoce si los diferentes tipos de fluido se asocian con diferentes respuestas microvasculares.

En algunas condiciones experimentales, los coloides pueden aumentar la perfusión en la microcirculación más que los cristaloideos (116), pero esta diferencia no se ha confirmado en pacientes sépticos (114). Los mecanismos por los que los fluidos pueden mejorar la microcirculación no son bien conocidos, pero pueden estar relacionados con una disminución de la viscosidad sanguínea, una disminución en la adhesión de los leucocitos o indirectamente mediante una disminución de las sustancias vasoconstrictoras endógenas.

7. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL SHOCK

La capacidad de respuesta al shock varía según la edad, y es dependiente del grado de desarrollo de los sistemas nervioso autónomo, cardiovascular, respiratorio, renal, e inmunológico, así como de las situaciones clínicas (117).

Los objetivos principales del tratamiento del shock hemorrágico son detener la hemorragia y mantener o restaurar la producción de energía. La producción de energía depende del principio de Fick:

- Captación de O_2 por la hemoglobina en el pulmón.
- Transporte de la hemoglobina oxigenada a los tejidos.
- Entrega del O_2 a las células tisulares.

El objetivo general es conseguir un aporte de oxígeno adecuado a las necesidades tisulares. En algunos estudios se observó que los pacientes en los que se alcanzaban niveles de DO_2 supranormales, la supervivencia era mayor, aunque algunos pacientes supervivientes presentaron niveles normales o bajos

de DO_2 (118). Estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores y por otro lado, la consecución de niveles suprafisiológicos de DO_2 puede ser imposible o a costa de un aumento del fallo multiorgánico. En un estudio reciente en adultos no existieron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes que alcanzaron los objetivos (de forma espontánea o guiada) presentaron mayor supervivencia. Esto sugiere que alcanzar unos objetivos de DO_2 puede estar más en relación con la reserva fisiológica y la capacidad del individuo que con el objetivo del tratamiento (119).

Por tanto, el tratamiento debe ser guiado principalmente por la monitorización de oxigenación tisular que por el transporte de oxígeno. Para conseguir un equilibrio entre la oferta y la demanda de O_2 a las células, se puede actuar de dos formas, optimizando el transporte y/o disminuyendo la necesidad de O_2 .

7.1. OPTIMIZACIÓN DEL TRANSPORTE DE OXÍGENO

El DO_2 es función del GC y del CaO_2 . Para mejorar el CaO_2 se puede aumentar la SaO_2 aumentando la fracción inspiratoria de O_2 (FiO_2) y/o valorar la necesidad de ventilación mecánica (presión positiva), y optimizar el hematocrito. Lo ideal es conseguir una SaO_2 cercana al 100 %, y una presión parcial de O_2 (PaO_2) cercana a 100 mmHg. Se consideran niveles críticos una $\text{SaO}_2 > 90$ %, y una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg. No se conoce cual es el valor óptimo de hematocrito en el tratamiento del shock hemorrágico. Un valor aislado de hematocrito puede inducir a error en el manejo. La recomendación de los expertos es mantenerlo en 35% en pacientes con hemorragia grave para mantener un adecuado DO_2 y el efecto hemostático sobre la función

plaquetaria. Sin embargo, en los estudios TRICC (120) de adultos y TRIPICU (121) de niños críticamente enfermos, las estrategias restrictivas (transfundir si la hemoglobina es menor de 7 g/dl) demostraron ser igualmente eficaces que las liberales. La recomendación de las guías europeas de adultos es de mantener una hemoglobina entre 7 y 9 g/dl (122).

Para mejorar el GC, el objetivo inicial es optimizar la volemia mediante la infusión de líquidos, para alcanzar la precarga máxima sin producir sobrecarga de volumen que puede producir edema pulmonar e intersticial. Para ello, se deben canalizar inicialmente una o dos venas periféricas o intraóseas, según las condiciones del paciente. La canalización de una vena central es imprescindible en caso de no responder a las expansiones iniciales de la volemia. La canalización arterial está indicada si el shock está establecido. Una vez optimizada la volemia se puede aumentar la contractilidad mediante perfusión de inotrópicos, aunque en el shock hipovolémico pueden no ser necesarios.

El uso de vasoconstrictores (noradrenalina, vasopresina y terlipresina) en el tratamiento inicial del shock hipovolémico ha demostrado en estudios experimentales que puede ser útil (123-125) pero su uso clínico no está recomendado en el momento actual en las guías de tratamiento del shock hemorrágico (26,122).

Se deben corregir los trastornos electrolíticos, de la glucemia, y del equilibrio ácido-base. La corrección de la hipocalcemia puede mejorar la contractilidad y

la tensión arterial. La acidosis metabólica secundaria a la hipoperfusión puede deprimir la función cardíaca y disminuye el efecto de los fármacos inotrópicos por lo que en caso de acidosis grave puede administrarse bicarbonato (27).

7.2. DISMINUCIÓN DEL CONSUMO DE OXÍGENO

Se deben instaurar medidas que disminuyan el consumo celular de O₂.

El paciente debe estar en posición horizontal. La ventilación mecánica precoz está indicada si existe insuficiencia respiratoria, disminución de conciencia o alteración hemodinámica importante. La ventilación mecánica mejora el shock al disminuir el trabajo miocárdico y el consumo de O₂, y puede mejorar la eyección del ventrículo izquierdo. Además reduce el trabajo respiratorio, que puede llegar a ser un 30-50 % del VO₂ total. Sin embargo, la ventilación mecánica aumenta la presión intratorácica, disminuye el retorno venoso a la aurícula derecha, y por tanto incrementando la hipotensión y la hipoperfusión tisular.

Se deben utilizar fármacos analgésicos, sedantes y si es preciso relajantes musculares. El ambiente térmico debe ser neutro y realizar tratamiento de la hipertermia. Un aporte calórico y proteico adecuado puede disminuir el catabolismo y el VO₂.

8. TRATAMIENTO INICIAL DEL SHOCK HEMORRÁGICO

La mayoría de pacientes politraumatizados que fallecen lo hacen en las primeras horas tras el accidente, debido a shock hemorrágico. El tratamiento del shock es por tanto una de las medidas que más puede contribuir a

aumentar la supervivencia tras un traumatismo grave (3). Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos que hayan estudiado el tratamiento del shock hemorrágico en adultos (126-130), y ninguno en niños.

Los errores más comunes en el manejo del paciente pediátrico politraumatizado incluyen la apertura inadecuada de la vía aérea, la reanimación con fluidos insuficiente y la falta de reconocimiento y tratamiento de las hemorragias internas. Por ello, se debe valorar precozmente la necesidad de traslado a un centro con experiencia en trauma pediátrico (26,131).

El tratamiento específico inicial de la hemorragia grave se basa en minimizar el tiempo hasta el control quirúrgico del sangrado, diagnosticar y controlar el sangrado, infundir líquidos, mantener la normotermia y optimizar el hematocrito y la coagulación.

8.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO INICIAL

El objetivo del tratamiento inicial es mantener una adecuada perfusión y oxigenación de los tejidos, sin aumentar el sangrado (132), minimizando el tiempo de isquemia cerebral y de otros órganos vitales, hasta que se consiga el control definitivo del sangrado. La normalización de los parámetros hemodinámicos no implica siempre que el DO_2 sea adecuado a las demandas celulares (133). Los tres elementos esenciales de la reanimación en el shock hemorrágico son: mantener el transporte de oxígeno, formar coágulos para detener las pérdidas de sangre, y mantener el volumen intravascular mediante la restauración de la impermeabilidad endotelial y de la presión oncótica. Se

han realizado varios estudios experimentales en animales (134-138), en adultos (126,129,130,139) y en niños (127) para evaluar cuándo es preciso iniciar el tratamiento, qué fluido es el más adecuado, cuánta cantidad hay que administrar, y a qué velocidad de infusión.

El tratamiento precoz del shock dirigido por objetivos es un planteamiento de la resucitación orientado a la mejora de los indicadores fisiológicos de la perfusión y la función de los órganos vitales en las primeras seis horas. Las intervenciones específicas se establecen por la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento durante la primera hora de asistencia. Este enfoque ha sido fundamentalmente promovido para niños con shock séptico (22).

Los objetivos de los indicadores fisiológicos a alcanzar son:

- Presión arterial (presión sistólica de al menos quinto percentil para la edad).
- Pulsos centrales y periféricos fuertes (pulsos distales iguales que los pulsos centrales).
- Perfusión de la piel (tiempo de relleno capilar <2 segundos)
- Estado mental normal.
- Diuresis igual o mayor que 1 ml/kg/hora una vez que se ha restablecido el volumen circulante efectivo.

8.2. CONTROL DEL SANGRADO

Minimizar el tiempo hasta el control quirúrgico del sangrado

Los pacientes politraumatizados con necesidad de cirugía urgente por hemorragia activa tienen una supervivencia mayor si se minimiza el tiempo

entre el traumatismo y la cirugía (140). La reanimación prehospitalaria está limitada por la dificultad en administrar grandes volúmenes de fluidos in situ y por el tiempo que consume (141), aumentando el tiempo total de atención prehospitalaria (127, 142). Varios estudios en animales han comparado la administración precoz de fluidos frente a la administración retrasada (priorizando el traslado), con resultados variables. En los animales con shock hemorrágico grave, la administración precoz de fluidos mejora el pronóstico respecto al retraso en la infusión (137,143-146). Sin embargo, tanto en animales (147,148), en niños (127), como en adultos con hemorragia leve o moderada secundarias a traumatismo (126, 128), la administración precoz y agresiva de fluidos no sólo no mejora el pronóstico sino que puede empeorarlo.

Diagnosticar y monitorizar el sangrado

La evaluación de la gravedad de la hemorragia debe ser realizada mediante un análisis del mecanismo lesional, la distribución anatómica de las heridas, las condiciones fisiopatológicas previas y la respuesta inicial del paciente a la reanimación. El mecanismo lesional junto con la gravedad de las heridas, definida por las escalas de puntuación del trauma, la clínica que presenta el paciente y la respuesta a la infusión de fluidos debe orientar la decisión de iniciar el control quirúrgico del sangrado (131,149).

Control inicial del sangrado

Se deben aplicar vendajes compresivos para los sangrados menores sobre las heridas abiertas en las extremidades. Si existe sangrado arterial no controlado de extremidades, se recomienda emplear transitoriamente un torniquete para

controlar la hemorragia (150). Los efectos secundarios debidos a la colocación incorrecta o prolongada de un torniquete descritos son la parálisis e isquemia del miembro, que son poco frecuentes.

Infusión de fluidos

Las guías internacionales para el tratamiento del shock hipovolémico en niños recomiendan la administración de un bolo rápido de 20 ml/kg de cristaloides isotónicos cuando la perfusión periférica sea inadecuada, incluso si la presión arterial es normal, y repetir un segundo bolo de 20 ml/kg cuando la frecuencia cardíaca, nivel de conciencia y relleno capilar no mejoren (26, 122,151).

La gravedad por sí sola es insuficiente para infundir 20 ml/kg en 5-10 minutos (152). Las técnicas para administrar fluidos rápidamente por vía intravenosa incluyen la aplicación de presión directamente a la bolsa de suero con la mano, con un dispositivo inflable, con una jeringa grande, o el uso de bombas de infusión rápida capaces de infundir grandes volúmenes de líquidos precalentados o hemoderivados.

Si la perfusión sistémica continua sin mejorar tras administrar 40-60 ml/kg de cristaloides isotónicos, se recomienda infundir coloides o concentrado de hematíes (10-15 ml/kg), preferiblemente precalentado y en infusión rápida. Es preferible usar sangre cruzada, pero si la situación no lo permite se puede usar sangre 0 negativa (26).

Normotermia

La hipotermia se define como una temperatura corporal central menor de 35°C. Se asocia a acidosis, hipotensión, coagulopatía, mayor pérdida de sangre y muerte en los pacientes con sangrado masivo tras traumatismo, ya que produce alteración de los factores de coagulación, de la función plaquetaria, inhibición enzimática y fibrinólisis (153).

Las medidas para prevenir la hipotermia incluyen la retirada de la ropa húmeda, cubrir al paciente para evitar la pérdida de calor, aumentar la temperatura ambiente, usar mantas de aire caliente, infusión de fluidos precalentados, y en casos extremos la utilización de circuitos extracorpóreos (154).

Algunos estudios experimentales y clínicos que han utilizado hipotermia terapéutica inducida tras la hemorragia han encontrado resultados positivos (155,156). Sin embargo, los estudios en adultos y niños con traumatismo craneoencefálico no han demostrado que la hipotermia mejore la mortalidad ni las secuelas neurológicas (157).

Tratamiento médico de la coagulopatía y del sangrado

Aunque se desconoce cuál es el hematocrito óptimo para mantener la hemostasis durante el sangrado, se recomienda mantener una hemoglobina (Hb) en torno a 7-9 g/dl (121,122).

La coagulopatía inducida por el trauma es más frecuente en pacientes con hipoperfusión tisular (déficit de bases > 6 mEq/L) (158). La monitorización precoz de la coagulación es fundamental para detectar la coagulopatía ya que la persistencia de coagulopatía al ingreso en la UCI se ha relacionado con mayor mortalidad en adultos (159).

Se debe monitorizar y corregir los niveles de calcio iónico durante las transfusiones masivas manteniendo niveles $> 0,9$ mmol/L (122).

Se recomienda administrar 10-15 ml/kg de plasma fresco congelado (PFC) de entrada si existe sangrado masivo y/o alteración de la coagulación (TP o TTPA 1,5 veces el control), y posteriormente según el análisis de la coagulación y la cantidad de hemoderivados empleados. Se recomienda mantener unas cifras de plaquetas mayores de 50.000 U/dl, o de 100.000 U/dl si existe sangrado masivo o traumatismo craneoencefálico grave, y el nivel de fibrinógeno por encima de 1,5-2 g/L (122).

Si persiste el sangrado masivo se puede administrar antifibrinolíticos (ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico) y de factor VII activado (122).

Cirugía de control de daños

La estabilización, trasfusión y el control precoz del sangrado al ingreso en el hospital de los pacientes con hemorragia activa se relaciona directamente con su supervivencia. Se debe evitar el círculo vicioso que resulta de la acidosis, hipotermia y coagulopatía, que agota las reservas fisiológicas. La cirugía de

control de daños consta de tres fases: una laparotomía abreviada lo más rápidamente posible para controlar el sangrado realizando un cierre provisional, seguida de tratamiento intensivo (normalizar la temperatura, corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base y la coagulopatía, optimizar la ventilación y el estado hemodinámico) y posteriormente realizar la reparación quirúrgica definitiva (160,161). Aunque diversos estudios retrospectivos han mostrado que la cirugía de control de daños disminuye la morbilidad, no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su beneficio (160,161).

8.3. NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DEL SHOCK HEMORRÁGICO

Recientemente se han propuesto nuevas estrategias de tratamiento inicial de shock hemorrágico. A pesar de que en algunos estudios en animales se ha observado que estas medidas pueden mejorar la perfusión tisular, todavía no existe evidencia de su utilidad en pacientes (123).

La hipotermia inducida terapéutica ha demostrado en estudios experimentales reducir el daño tisular (162), disminuir la necesidad de volumen de líquido a infundir (163) y aumentar el tiempo de supervivencia sin intervención (164).

La administración de sustitutos artificiales de sangre (transportadores de oxígeno basados en hemoglobina) está en fase experimental, limitada por sus efectos secundarios (20).

Algunos estudios recientes han sugerido que la combinación de fármacos vasoconstrictores más fluidos puede mejorar la hemodinámica y la perfusión tisular en el shock hemorrágico (124, 165,166). No existe experiencia en niños ni en modelos animales infantiles.

Estudios clínicos y experimentales recientes han demostrado que la disminución de la presión intratorácica durante la fase espiratoria de la ventilación mecánica aumenta el retorno venoso de sangre al corazón en condiciones de hipovolemia y euvolemia, mejorando la presión arterial media, la perfusión de los órganos, los parámetros de microcirculación, y disminuyendo la presión intracraneal y de la aurícula derecha (113, 167,168).

El tratamiento con ácido valproico puede reducir las necesidades metabólicas celulares, y tener efectos beneficiosos en la prevención o reducción del daño celular tras la lesión por isquemia-reperfusión en estudios experimentales (169).

A pesar de que en algunos estudios en animales se ha observado que estas medidas pueden mejorar la perfusión tisular, todavía no existe evidencia de su utilidad en pacientes (123).

8.4. ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Su uso está discutido. La existencia una situación de hipoperfusión grave y mantenida, con probabilidad de que exista alteración de la permeabilidad de la mucosa intestinal, con traslocación de gérmenes y riesgo asociado de infección

y perpetuación del fallo multiorgánico, podría justificar la utilización de un antibioterapia empírica frente a bacilos gramnegativos y anaerobios.

9. FLUIDOTERAPIA EN EL SHOCK HIPOVOLÉMICO HEMORRÁGICO: VOLUMEN, RITMO DE INFUSIÓN, TIPO DE FLUIDO.

En el momento actual, no existen estudios en lactantes y niños con shock hemorrágico que hayan comparado el momento de iniciar el tratamiento, el tipo de fluido, la cantidad y la velocidad de infusión, ni hay ninguna evidencia a partir de estudios en adultos sobre la que establecer una recomendación (139).

9.1. VOLUMEN DEL FLUIDO

El tratamiento tradicional de los pacientes en shock hemorrágico ha sido la administración precoz y agresiva de fluidos para reestablecer el volumen circulante. Sin embargo esta estrategia puede incrementar la presión hidrostática en la herida, desplazar los coágulos en formación, diluir los factores de coagulación y enfriar al paciente. Esto ha motivado el planteamiento de otras estrategias como la expansión con bajo volumen, la hipotensión permisiva controlada y la reanimación retrasada (tabla 6).

Expansión con alto volumen o agresiva y precoz

La administración prehospitalaria agresiva de fluidos con cristaloides isotónicos hasta normalizar la presión arterial ha sido durante más de 25 años la práctica más frecuente de reanimación, ya que se pensaba que esta estrategia mejoraría la supervivencia al sustituir las pérdidas intravasculares e

intersticiales (170). Sin embargo, en varios estudios en animales (144-146), en adultos (19,126,171,172), y en niños (127) se ha observado que la infusión de grandes volúmenes de fluidos previa a la hemostasia definitiva puede empeorar el pronóstico, al favorecer el sangrado por aumento de la presión arterial y hemodilución de los factores de coagulación. También puede aumentar el riesgo de desarrollar síndrome compartimental abdominal en adultos con heridas en extremidades, hipotermia, y acidosis hiperclorémica (173). Sin embargo, una revisión sistemática de Cochrane concluyó que no hay evidencia a favor o en contra de la infusión precoz o de volúmenes elevados para el tratamiento de una hemorragia no controlada (139).

Expansión con bajo volumen o hipotensión permisiva controlada

La expansión con bajo volumen (hipotensión permisiva) se basa en mantener una perfusión tisular inferior a lo normal pero suficiente para un tiempo breve, para evitar los efectos adversos de la infusión agresiva de líquidos. En un reciente ensayo clínico aleatorizado en adultos a su ingreso en el hospital con shock hemorrágico, se ha observado una menor mortalidad en el periodo postoperatorio inmediato, y una tendendecia a una menor mortalidad a los 30 días en el análisis preliminar (174). Varios estudios han encontrado un aumento de la supervivencia aplicando esta estrategia en pacientes con heridas penetrantes en tórax (126,128). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en pacientes con traumatismo cerrado (175). La estrategia de bajo volumen está contraindicada en pacientes con traumatismo craneoencefálico y traumatismo raquimedular, ya que mantener una presión de

perfusión cerebral adecuada es fundamental para asegurar la oxigenación del sistema nervioso central.

La expansión con hipotensión controlada puede realizarse guiada por diversos parámetros (tensión arterial, pulso periférico) o utilizando unos ritmos predeterminados de infusión, también llamada reanimación controlada. Algunos estudios experimentales han encontrado que los ritmos fijos de infusión que alcanzaron una TAM de 40 mmHg en vez de 80 mmHg presentaron una menor pérdida sanguínea, y una mejor perfusión esplácnica y oxigenación tisular (176), con menor acidosis, hemodilución, trombopenia, y coagulopatía (145), disminución de la apoptosis y del daño tisular (145,177), y aumento de la supervivencia (145,177). Sin embargo, otros estudios en grandes animales han puesto de manifiesto que una hipotensión prolongada de 8 horas aumenta el estrés metabólico, la hipoxia tisular y la mortalidad (178,179). No hay estudios en niños ni en modelos animales infantiles que hayan analizado la eficacia y seguridad de estas estrategias terapéuticas.

9.2. RITMO DE INFUSIÓN

Se ha propuesto que una elevación gradual de la presión arterial tras el traumatismo, no aumenta la hemorragia (144). Un ritmo de infusión fijo y predeterminado puede ser un método alternativo eficaz para realizar el tratamiento con hipotensión controlada en medio prehospitalario o cuando la medición de la tensión arterial (TA) no está disponible. En estudios con animales, los ritmos de infusión fijos y lentos de cristaloides reducen el daño de órganos (180), logran una recuperación más rápida de la alteración inmune

celular asociada a la hemorragia (181), y disminuyen la mortalidad (180,182). Estos estudios sugieren que la fluidoterapia con hipotensión controlada con un ritmo fijo de infusión de 60 a 80 ml/kg por hora logra mantener la tensión arterial sistólica (TAS) entre 80 y 90 mmHg con TAM de 40-60 mmHg, con buenos resultados en el shock hemorrágico, pero no hay estudios clínicos que confirmen estos hallazgos.

Expansión retrasada de la volemia

Algunos autores han propuesto no iniciar la infusión de líquidos hasta que se logre el control definitivo de la hemorragia, tratando de evitar el retraso producido por los intentos de conseguir un acceso intravenoso.

Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que el retraso en el inicio de la expansión reduce la pérdida de sangre y mejora la oxigenación de los tejidos sin producir efectos secundarios en comparación con el inicio precoz de la reanimación con líquidos (183,184). Sin embargo, en otro estudio se observó que la duración del retraso tuvo un efecto dosis-dependiente en la producción de citokinas proinflamatorias, lo que sugiere que la cascada inflamatoria iniciada por la hemorragia puede hacerse irreversible si la reanimación se retrasa demasiado (185).

La estrategia de reanimación retrasada también ha sido probada en estudios en humanos. Un primer estudio en pacientes con trauma no encontró relación entre la administración prehospitalaria de líquidos y la mortalidad (142). En un ensayo clínico en adultos hipotensos con herida penetrante en tórax se observó

mayor supervivencia en el grupo de pacientes en los que se retrasó la reanimación frente al grupo control, sin existir mayor incidencia de complicaciones, aunque el tiempo de traslado fue corto (126). Otros estudios también han descrito un aumento de la mortalidad relacionado con las intervenciones prehospitalarias (186, 187). Sin embargo, no existe una evidencia clara de los beneficios de la estrategia de “cargar y correr” frente a la estabilización prehospitalaria en zonas con un tiempo previsiblemente corto de transporte (139, 188-190). Por otra parte, en modelos animales, aunque la estrategia de reanimación retrasada haya sido superior o similar a la reanimación convencional, la reanimación con hipotensión permisiva controlada puede ser superior a ambas, ya que reduce la pérdida de sangre mientras mantiene la perfusión y oxigenación esplácnica (145, 176, 182).

Tabla 6. Estrategias para el tratamiento inicial del shock hemorrágico.

ESTRATEGIA	ACCIÓN-FLUIDO	A FAVOR	EN CONTRA
PRECOZ-AGRESIVA ALTO VOLUMEN	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión rápida. - Cristaloides. - 3 veces el volumen perdido estimado. - TAM normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Amplia experiencia. - Consigue TAM normal. - No hay ensayos aleatorizados en contra. 	<ul style="list-style-type: none"> - Resangrado - Edema pulmonar y síndrome compartimental abdominal. - Enfriamiento. - Acidosis hiperclorémica.
HIPOTENSIÓN PERMISIVA BAJO VOLUMEN	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión rápida. - Cristaloides o coloides, hipertónicos, hiper/isooncóticos - TAM > 65 mmHg ó pulso periférico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor pérdida sanguínea. - Menor acidosis, hemodilución, trombopenia, coagulopatía, apoptosis y daño tisular. 	<ul style="list-style-type: none"> - No es adecuada para TCE/medular - No existen ensayos clínicos aleatorizados.
EXPANSIÓN CONTROLADA	<ul style="list-style-type: none"> - 60-80 ml/kg/h. - Cristaloides, coloides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor oxigenación y supervivencia en estudios en adultos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de estrés metabólico y mortalidad si el tiempo de hipotensión controlada es > 8 h.
EXPANSIÓN RETRASADA	<ul style="list-style-type: none"> - No retrasar el traslado por realizar técnicas de venopunción y/o infusión de líquidos. - Mínimo tiempo hasta el control definitivo de sangrado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor supervivencia en estudios experimentales y en adultos. - Puede ser adecuado si el tiempo de traslado es previsiblemente corto. 	<ul style="list-style-type: none"> - Controvertido - Escasa evidencia científica - Riesgo de hipoperfusión tisular.

TAM: tensión arterial media; TCE: traumatismo craneoencefálico.

9.3. FISIOLÓGÍA DE LA RESUCITACIÓN CON FLUIDOS

Estudios en animales que han comparado diversos tipos de fluidos (cristaloides isotónicos o hipertónicos, coloides artificiales o naturales, isooncóticos o hiperoncóticos, isotónicos o hipertónicos) han obtenido resultados contradictorios. En general, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al pronóstico vital, a pesar de que en algunos estudios se ha observado que la administración de volúmenes menores de soluciones hipertónicas hiperoncóticas mantienen los parámetros hemodinámicos igual o mejor que los cristaloides, y mejoran ciertos parámetros de oxigenación tisular, inflamación y coagulación (130).

Un aspecto importante de la fluidoterapia es el riesgo de producir edema intersticial. El edema tisular se relaciona con la disminución de la integridad de las membranas, el descenso en la presión oncótica intravascular y con el aumento de la presión hidrostática. Asimismo, la inflamación de las células endoteliales puede empeorar la perfusión tisular (191).

El endotelio no es sólo una barrera pasiva entre la circulación sanguínea y los tejidos, sino que participa en la regulación del flujo de la microcirculación, mediante la síntesis y liberación de múltiples agentes que actúan sobre el tono vasomotor como las prostaglandinas, óxido nítrico, endotelinas, angiotensina II, etc. (192). La regulación regional del flujo sanguíneo se realiza tanto por mecanismos sistémicos (sistema nervioso autónomo) como a mecanismos locales.

Presión oncótica, osmótica e hidrostática.

La presión oncótica o coloidosmótica es la presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas. Al ser los capilares sanguíneos poco permeables a los compuestos de elevado peso molecular, como las proteínas, éstas tienden a mantenerse en el plasma sanguíneo, y son menos abundantes en el líquido intersticial. Este gradiente de concentración entre el interior de los capilares y el espacio intersticial atrae el agua hacia el capilar sanguíneo con una presión, la presión oncótica capilar. De igual modo, las proteínas del líquido intersticial generan una presión oncótica intersticial, que en condiciones normales es menor que la presión oncótica capilar. El filtrado a través del endotelio capilar se produce por el desequilibrio entre las presiones hidrostática capilar y oncótica intersticial, que lo favorecen, y las presiones hidrostática intersticial y oncótica capilar, que se le oponen, y que se relacionan entre sí mediante la ecuación de Starling.

$$Q = K_f([P_c - P_i] - R[\pi_c - \pi_i])$$

(P_c) Presión hidrostática capilar; (P_i) Presión hidrostática intersticial;

(R) Coeficiente de reflexión: refleja la eficacia de la pared capilar para impedir el paso de proteínas; en condiciones normales es igual a 1, lo que significa que es totalmente impermeable y en situaciones patológicas inferior a 1, hasta alcanzar el valor 0 cuando puede ser atravesado por ellas sin dificultad; (π_c) Presión oncótica capilar; (π_i) Presión oncótica intersticial; (K_f) Coeficiente de filtración: expresa la permeabilidad de la pared capilar para los líquidos. Todas las presiones son medidas en mmHg, y el coeficiente de filtración se mide en ml por minuto por mmHg ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$).

La permeabilidad varía sustancialmente entre diferentes órganos, principalmente en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica como ocurre durante la sepsis, y después de la cirugía o traumatismo, que es cuando los fluidos de resucitación son más utilizados (193).

9.4. FLUIDOS DE RESUCITACIÓN

La fluidoterapia recomendada en los niños con shock debe comenzar con cristaloides isotónicos, tales como solución salina normal o solución de Ringer lactato, en base a las siguientes razones:

- Los ensayos aleatorizados y metanálisis no han encontrado diferencias entre coloides y cristaloides en el tratamiento del shock en adultos.
- Para los niños, los ensayos aleatorizados que compararon coloides con cristaloides en recién nacidos hipotensos y niños con shock por dengue tampoco han encontrado diferencias.
- Los coloides son más caros y algunos de ellos producen importantes efectos secundarios.

La tabla 7 resume la composición de los fluidos más utilizados y la tabla 8 resume las características, ventajas e inconvenientes de los tipos de fluidos más utilizados.

Tabla 7. Composición del plasma humano y de algunos de los fluidos de resucitación más utilizados actualmente.

Fluido	Plasma humano	Cristaloides				Coloides		
		Salino 0,9%	Salino 3%	Solución balanceada	Solución balanceada	Albúmina 4%	Gelatina succinilada 4%	HEA 6% (130/0,4)
Nombre comercial				Lactato Ringer Hartmann	Plasmalyte		Gelafundina	Voluven
Osmolaridad (mOsm/L)	291	308	513	277	294	250	274	308
Sodio	135-145	154	502	131	140	148	154	154
Potasio	4,5-5,0	-	-	5,4	5,0	-	-	-
Calcio	4,4-5,2	-	-	3,6	-	-	-	-
Magnesio	1,6-2,0	-	-	-	3,0	-	-	-
Cloro	94-111	154	502	112	98	128	120	154
Acetato	-	-	-	-	27	-	-	-
Lactato	1-2	-	-	28	-	-	-	-
Gluconato	-	-	-	-	23	-	-	-
Octanoato		-	-	-	-	6,4	-	-

Expresado en mEq/L salvo indicado lo contrario. HEA: hidroxietil almidón.

Tabla 8. Características de los principales líquidos utilizados en el tratamiento del shock

Nombre	Tipo	Características	Poder de expansión	Volumen máximo	Ventajas	Efectos secundarios
Suero salino Ringer lactato	Cristaloide	Isotónico. ClNa Equilibrado. Iones	Moderado. Corta duración	No	Barato. Accesible. Escasos efectos secundarios.	Aporte excesivo de sodio, cloro y lactato.
Suero salino hipertónico 3–6 %	Cristaloide	Líquido con ClNa.	Alto	No.	Barato. Accesible. Expansión potente con bajo volumen	Escasa experiencia. Hiperosmolar. Hipercloremia. Vía central o intraósea
Albúmina	Coloide	Proteínas humanas en suero salino	Moderado. Larga duración.	No	Proteínas humanas de larga duración	Infección. Precio elevado. Rara anafilaxia.
Gelatinas	Coloide	Gelatina artificial	Moderado. Duración media.	No	Escasos efectos secundarios	Raramente anafilaxia.
Dextranos	Coloide	Polímero de glucosa con o sin ClNa	Alto. Larga duración	20 ml/kg	Barato. Accesible.	Volumen limitado. Anafilaxia. Coagulopatía. Insuficiencia renal.
Almidones	Coloide	Almidón con ClNa	Alto. Larga duración	20 - 50 ml/kg	Gran efecto con poco volumen.	Alteración de la coagulación. Insuficiencia renal.
Coloide más suero hipertónico	Coloide más cristaloide hipertónico	Hiperoncótico e hipertónico	Alto. Larga duración	Desconocido	Gran efecto con poco volumen.	Insuficiencia renal. Precio alto. Escasa experiencia. Aporte elevado de sodio.
Plasma fresco congelado	Coloide	Plasma humano	Alto. Larga duración	No	Aporta factores de coagulación.	Rara anafilaxia. Precio elevado. Hemoderivado.

Cristaloides isotónicos

Un cristaloides es una solución compuesta por solutos iónicos y no iónicos de bajo peso molecular. Los cristaloides mantienen el gradiente de presión osmótica entre el compartimento extravascular e intravascular y aumentan el volumen intravascular en función de la concentración de sodio. No obstante, un 75% del volumen infundido difunde con rapidez a los espacios intersticial e intracelular por lo que el aumento del volumen plasmático es poco mantenido (194). Por ello, se recomienda la administración de 3 L de cristaloides por cada litro de sangre perdida, ya que el cristaloides se redistribuye rápidamente por el compartimiento extracelular.

Los cristaloides son los líquidos preferidos en el tratamiento inicial del shock por su bajo precio, mayor disponibilidad y mínimos efectos sobre la coagulación, función renal y pruebas cruzadas.

Los cristaloides isotónicos más empleados son:

- Solución salina normal (suero salino fisiológico: SSF): contiene un 0,9% de cloruro de sodio o 154 mmol/L.
- Solución de Ringer lactato (RL): imita la composición del líquido extracelular y además contiene sustancias tampón.

Estudios experimentales han encontrado un aumento de la incidencia de acidosis metabólica hiperclorémica y de la mortalidad al administrar grandes cantidades de SSF, ya que la acidosis metabólica empeora el daño celular y la

coagulopatía (195). Por eso se consideró el RL como el cristalóide de elección para la reanimación (26, 122, 131, 196,197).

Sin embargo, las soluciones balanceadas que contienen aniones metabolizables en bicarbonato (lactato, acetato o malato) requieren una función hepática adecuada y un cierto periodo de tiempo para metabolizarlos. Además, debido a su baja concentración en sodio (131 mEq/L) pueden producir hiponatremia (198) y disminuir la tonicidad del plasma. Los cristaloides hipotónicos no deberían emplearse en pacientes con lesión cerebral aguda para evitar favorecer el edema cerebral. No existen ensayos clínicos que hayan comparado el tratamiento la eficacia de diferentes cristaloides isotónicos. Por otro lado, el empleo de soluciones salinas balanceadas libres de calcio y lactato (Plasmalyte o Ringer acetato) es cada vez más frecuente en el tratamiento inicial de pacientes tras cirugía, politraumatizados, cetoacidosis diabética y grandes quemados (199), y su uso se ha asociado a una menor incidencia de daño renal y necesidad de terapias de reemplazo renal continuas respecto al SSF u otras soluciones con mayor contenido de cloro (200, 201).

Cristaloides hipertónicos

El cristalóide hipertónico más utilizado es el suero salino en concentraciones que van desde 3% al 7,5% (513-1283 mmol/L).

La utilización de fluidos hipertónicos, con mayor osmolalidad que el plasma, produce una inmediata movilización del agua endógena almacenada en el espacio intracelular al espacio extracelular intravascular, aumentando la

presión hidrostática en este compartimento, con un aumento secundario de la osmolalidad intracelular. Esta movilización normaliza el volumen de las células del endotelio vascular, previamente aumentado por la disfunción del intercambio de la membrana celular durante el shock y la isquemia (13). El aumento de la presión hidrostática y la disminución del grosor endotelial producen un aumento del diámetro de la luz intravascular, y una mejoría del flujo de la microcirculación (110, 202-204).

La administración de cristaloides hipertónicos produce un mayor aumento de la precarga y la diuresis (205), y una disminución inicial de la poscarga (206). Además requieren un menor volumen, lo que evita la sobrecarga de volumen observada con los cristaloides isotónicos, facilita su transporte, y la rapidez de su infusión acorta el tiempo prehospitalario (129, 207,208) y disminuye el riesgo de hipotermia. La administración de bajos volúmenes de suero hipertónico (SH) mejora la hemodinámica sin aumentar la pérdida de sangre ni la mortalidad (209, 210). Además de sus efectos hemodinámicos, se han descrito efectos inmunomoduladores potencialmente beneficiosos que no se han observado con el uso de cristaloides y coloides (211).

En pacientes con traumatismo craneoencefálico e hipertensión intracraneal, el SH produce una disminución de la presión intracraneal (212), mayor que la conseguida con dextrano más manitol 20% (213). Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas en el pronóstico neurológico entre los pacientes con traumatismo craneoencefálico tratados con SH y los que recibieron SSF (214, 215).

A pesar de que en algunos estudios en animales se ha demostrado una mayor supervivencia con SH, otros autores han encontrado que el SH aumenta el sangrado y la mortalidad (216, 217). Los efectos sobre la perfusión tisular y cerebral son también contradictorios (218-221) y en estudios multicéntricos aleatorizados y metanálisis no se ha demostrado que mejore la supervivencia (130, 215, 222-224).

Los efectos nocivos parecen ser relacionados con la velocidad, el volumen, y el tiempo de infusión. Los niños con hipertensión intracraneal tratados con infusión continua de suero salino hipertónico cuyos niveles de sodio sérico excedieron de 170 mEq/L presentaron mayor incidencia de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, neutropenia, anemia y síndrome de dificultad respiratoria aguda que aquellos cuyo nivel de sodio se mantuvo por debajo de estos umbrales (225).

Coloides artificiales y naturales

Las soluciones coloideas contienen proteínas o moléculas de elevado peso molecular que son relativamente incapaces de atravesar la membrana capilar, y por tanto capaces de mantener (isooncóticas) o aumentar (hiperoncóticas) la presión oncótica plasmática, según el peso molecular y la concentración del agente coloide. Su origen puede ser proteico (albúmina) o no proteico (gelatinas, dextranos, almidones). En general a los coloides no proteicos se los denomina sintéticos o artificiales, a pesar de ser sustancias de origen biológico. Según la concentración de sodio pueden ser isotónicos o hipertónicos.

Pese a presentar varias ventajas teóricas, hasta el momento no hay evidencia de que los coloides disminuyan la mortalidad con respecto a los cristaloideos en el enfermo crítico (traumatizado, quemado, séptico o quirúrgico) (226).

Albúmina 5%

La albúmina es una proteína plasmática de 69 kD. Las soluciones comerciales disponibles contienen un 96% de albúmina y 4% de globulinas. Se obtiene del plasma humano, tras someterse a calentamiento y esterilización mediante ultrafiltración, y tiene bajo riesgo de transmisión de enfermedades (227).

La capacidad de expansión de la albúmina es variable, aproximadamente del 80%, dependiendo del volumen sanguíneo, concentración de proteínas y permeabilidad capilar. La albúmina aumenta en un 11% la presión oncótica en pacientes hipovolémicos (228). La infusión de albúmina 5% mejora la función hemodinámica, la oxigenación, los parámetros de perfusión sistémicos, la diuresis y se asocia a menor incidencia de edema pulmonar que la infusión de cristaloideos en pacientes críticos (229, 230). Algunos estudios en un modelo ovino de shock hemorrágico han demostrado que la mezcla de albúmina 5% más RL restituye los parámetros hemodinámicos y de transporte de oxígeno (231) y que la infusión de albúmina al 5% tras el shock hemorrágico puede producir menor activación de los neutrófilos (232), y menor daño pulmonar y apoptosis (233, 234) que el RL o los coloides artificiales, sin cambiar el pronóstico (235).

Sus efectos secundarios son mínimos y no influye de manera importante sobre la coagulación o la función renal, al contrario que otros coloides (236). Se ha argumentado que la albúmina puede favorecer el edema intersticial si existe fuga capilar porque a las 24 h difunde fuera del espacio intravascular. El uso de la albúmina ha sido criticado en base a que durante el shock o la fase aguda de la enfermedad, la difusión transcapilar de la albúmina es elevada, y por lo tanto, no se conserva en la circulación durante un período de tiempo suficiente para ser útil, y puede acumularse en los tejidos, causando efectos adversos.

Una revisión Cochrane publicada en 1998 afirmó que el uso de albúmina en pacientes críticos se asociaba a un aumento de la mortalidad (237). Esta revisión ha sido muy criticada por su metodología (238). Varios ensayos clínicos aleatorizados posteriores han analizado esta cuestión. El estudio SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) comparó el SSF frente a albúmina 4% en pacientes adultos no encontrado diferencias de mortalidad entre ambos grupos (235).

Los estudios pediátricos sobre el uso de albúmina son escasos y de pequeño tamaño. En un estudio de niños críticamente enfermos con meningitis la reanimación inicial con albúmina redujo la mortalidad del 50% al 5% (239, 240).

Las principales desventajas de la albúmina humana son que tiene un precio elevado y un almacenamiento limitado.

Gelatinas

Las gelatinas son polipéptidos producto de la degradación del colágeno bovino. Son estériles, apirógenas, y tienen un tiempo de almacenamiento superior a 3 años. Tienen un contenido de 154 mEq/L de sodio y una osmolaridad de 274 mOsm/L. Las presentaciones con concentraciones entre 3,5% y 5,5% son isooncóticas. Las gelatinas permanecen en el espacio intravascular un tiempo de 1 a 3 horas, siendo filtradas en el glomérulo y degradadas por proteasas. Su capacidad de expansión es discreta (80%) y varía según su peso molecular (30-35 kD), precisando en algunos casos infusiones repetidas para mantener el volumen plasmático, Sin embargo, no tienen un límite de volumen de infusión. No se ha demostrado que influyan en la coagulación como ocurre con los dextranos y los almidones. En un reciente estudio observacional en adultos sépticos se ha encontrado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda con la administración de gelatinas a (241). Algunas de ellas tienen riesgo de producir reacciones anafilácticas (242, 243).

Existen pocos estudios que hayan analizado el efecto de las gelatinas en niños. En un estudio aleatorizado, prospectivo doble ciego en el que administraron 20 ml/kg de RL, dextranos, gelatinas o SSF a niños con shock secundario a dengue no se observaron diferencias en la mortalidad ya que todos los pacientes sobrevivieron. Únicamente el grupo que recibió RL presentó una estancia hospitalaria media superior (244). En otro estudio aleatorizado comparando albúmina y gelatinas en niños con malaria tampoco se encontraron diferencias significativas en la recuperación del shock y la acidosis

metabólica. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de complicaciones neurológicas graves en el grupo tratado con gelatinas (245).

Dextranos

Los dextranos son polímeros de glucosa de varios tamaños y pesos moleculares (40-70 kD) de síntesis bacteriana. Su permanencia en la sangre es de 4 a 5 h, y su capacidad de expansión del 100% para el dextrano 70 (6%) y de 175% para el dextrano 40 (10%), que es hipertónico e hiperoncótico. Su uso ha sido desplazado por otros coloides debido a la mayor frecuencia y gravedad de reacciones anafilácticas (246), alteraciones de la coagulación (247) y al igual que otros coloides hiperoncóticos, de disfunción renal (236), sin haber mostrado una mejoría de la supervivencia. En un estudio prehospitalario en el que se comparó la resucitación inicial con dextrano hipertónico hiperoncótico (HTS-D) frente a SSF se encontró que los pacientes tratados con HTS-D tenían mayor mortalidad precoz (20).

Hidroxietilalmidones

La hidroxietilación de la amilopectina derivada de la patata o del maíz confiere solubilidad y retraso en la degradación de estos polisacáridos. Su capacidad de expansión (100-130%), y su permanencia intravascular (2 a 6 h) son elevadas.

Las propiedades farmacocinéticas de los hidroxietilalmidones (HEA) se caracterizan por varios factores:

- Concentración: 3%, 6%, 10%.
- Peso molecular medio: 70 kD, 130-270 kD, > 450 kD.
- Grado de sustitución de grupos hidroxietilo: bajo 0,4-0,5; alto 0,6-0,7.
- Posición del carbono del grupo hidroxietilo: en C2 o en C6.

La tabla 9 resume las características de hidroxietilalmidones.

Tabla 9. Características de los hidroxietilalmidones según su composición.

Tipo de HEA	70/0,5	130/0,4	200/0,5	200/0,5 260/0,5	200/0,6	450/0,7	670/0,7
Nombre comercial		Voluven		Penta-starch, Hemohe		Heta-starch Hespan	Hextend
Concentración	6 %	6%	6%	10%	6%	6%	6%
Capacidad de expansión	80-90%	100%	100%	130-150%	100%	100%	100%
Permanencia intravascular	1-2 h	3-4 h	3-4 h	3-4 h	5-6 h	5-6 h	5-6 h
Peso molecular (kD)	70	130	200	200-260	200	450	670
Grado de sustitución molar	0,5	0,4	0,5	0,5	0,62	0,7	0,7
Ratio C2/C6	4:1	9:1	6:1	6:1	9:1	4,6:1	4:1
Dosis máxima (ml/kg)	33	50	33	20	33	20	20

HEA: Hidroxietil almidón; kD: kilodalton.

Existen 3 generaciones de HEA. Los HEA de primera y segunda generación son de mayor peso molecular (200 a 450 kd) y grado de sustitución y poseen mayor capacidad de expansión y tiempo de permanencia (tabla 7).

El grado de sustitución de las moléculas de glucosa protege contra la hidrólisis por las amilasas inespecíficas de la sangre prolongando el efecto expansor intravascular, sin embargo se aumenta el potencial de acumulación en los tejidos reticuloendoteliales como la piel (produciendo prurito), hígado y riñones. Este acumulo se han asociado a coagulopatía y disfunción renal a partir de una determinada dosis (236).

El límite máximo de dosis diaria es diferente entre los almidones de tercera generación y los anteriores: para los más modernos es de 50 ml/kg, mientras que la de los más antiguos es entre 20 a 33 ml/kg. También existen diferencias según el origen del almidón. El almidón derivado de la patata (con 130 kD/0,42 al 6%) altera las pruebas cruzadas, por lo que es obligado extraer siempre una muestra de sangre antes de su administración, lo que limita su uso en algunas urgencias hemorrágicas. El almidón de la patata también está contraindicado en la insuficiencia hepática.

A pesar de que algunos estudios sugieren que los HEA de tercera generación (6% 130/0,4) producen menor incidencia de insuficiencia renal y de coagulopatía si se administra un volumen menor de 50 ml/kg (248-250), una reciente revisión Cochrane, concluyó que los almidones de tercera generación no han demostrado ventajas ni mayor seguridad que los cristaloides ni los

almidones más antiguos (251). En un ensayo clínico aleatorizado reciente en el que se comparó el HEA 130/0,4 frente a SSF en adultos politraumatizados que requirieron más de 3 litros de fluidos durante la resucitación, los pacientes con heridas penetrantes tratados con HEA presentaron una incidencia menor de daño renal y niveles de lactato menores a las 4 h de tratamiento que los tratados con SSF. Sin embargo, estas diferencias no se observaron en los pacientes con traumatismo cerrado y en este subgrupo, los pacientes tratados con HEA necesitaron mayor número de transfusiones (250).

Los ensayos clínicos aleatorizados realizados en niños tratados con un volumen menor de 20 ml/kg de HEA 6% (130/0,4) en el contexto de cirugía general, cirugía cardíaca o previo a la canalización de vía venosa central no han encontrado mayor incidencia de daño renal, coagulopatía o anafilaxia. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con riesgo de daño renal o coagulopatía previos, y por tanto hacen falta más estudios que permitan analizar su seguridad. Sin embargo, en un metanálisis que incluyó adultos y niños tras cirugía cardíaca se observó un aumento de las pérdidas hemáticas tras el uso de HEA en comparación a la albúmina (252).

Recientemente se han realizado cuatro nuevos ensayos clínicos que han mostrado un aumento de la incidencia de fallo renal agudo y una tendencia a una mayor mortalidad con el uso de los HEA (235, 253-255) (tabla 10). Con esta base, el Comité de Farmacovigilancia y Evaluación del Riesgo (PRAC) de la agencia europea del medicamento (EMA) (256) ha publicado advertencias recomendando no usarlos en pacientes críticos, sépticos y quemados.

Asimismo, reconoce que los coloides pueden seguir empleándose en pacientes con hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando los cristaloides solos no se consideran suficientes. En este caso se deben tomar medidas para reducir los riesgos potenciales, y recomienda que los almidones no se empleen durante más de 24 horas, y que debe monitorizarse la función renal durante al menos 90 días.

En un metanálisis realizado por el grupo Cochrane sobre el uso de coloides para la expansión de la volemia en pacientes adultos en general, no se encontraron diferencias en cuanto a la seguridad o eficacia de un coloide sobre otro (257).

Tabla 10. Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados recientes comparando coloides frente a cristaloides.

Estudio	Pacientes	Coloide	Cristaloide	Mortalidad	Otros
SAFE 2004	7000 en UCI general	AH 4%	SSF	No existe diferencia	-
WISEP 2008	537 en UCI Sepsis grave	10% Pentastarch	RL	Posible aumento con coloide	Peor función renal con coloide
6S 2012	804 en UCI Sepsis grave	6% HEA	RA	Mayor mortalidad 90 días con coloide	Peor función renal con coloide
CHEST 2012	7000 en UCI general	6% HEA	SSF	No existen diferencias	Mayor necesidad de TDEC con coloide
CRISTAL 2013	2857 en UCI Shock hipovolémico	Gelatinas, AH, HEA Dextranos,	SSF, SSH, Ringer	No existen diferencias a 28 días	Menor mortalidad a 90 días con coloides

SAFE: Saline vs. Albumin Fluid Evaluation; *WISEP*: Efficacy of volume substitution and insulin therapy in severe sepsis; *6S*: Scandinavian starch for severe sepsis / septic shock; *CHEST*: Crystalloids vs hydroxiethyl starch trial; *CRISTAL*: Colloids vs crystalloids for the resuscitation of the critically ill. *UCI*: Unidad de cuidados intensivos. AH: albúmina humana; SSF: suero salino fisiológico; RL Ringer lactato; HEA: hidroxietil almidón; RA: ringer acetato; SSH: suero salino hipertónico; TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continuas.

Coloides hipertónicos hiperoncóticos

Los fluidos hipertónicos se han combinado con coloides hiperoncóticos para aumentar la presión oncótica del plasma y retener más tiempo el fluido movilizado al espacio intravascular, favoreciendo un efecto sinérgico y así prolongar el efecto expansor (134, 205).

Estudios experimentales encontraron que el HTS-D consigue una mayor expansión de volumen, recuperación hemodinámica y flujo en la microcirculación respecto a otros fluidos hipertónicos isooncóticos, hiperoncóticos isotónicos o cristaloides (204, 258), con resultados contradictorios respecto a la acidosis metabólica, y produciendo un mayor aumento del sangrado cuanto mayor fue el volumen infundido en un modelo de hemorragia no controlada (259).

En un metanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados comparando 250 ml de HTS-D frente a 250 ml de cristaloides en adultos en el ámbito prehospitalario, no se observaron diferencias respecto a la mortalidad pese a que en 7 de los 8 ensayos individualmente sí se observó mayor supervivencia en el grupo que recibió HTS-D (130). Tampoco se observó una mayor incidencia de fallo renal, arritmias, crisis convulsivas, mielinolisis pontina central, coagulopatía o necesidad de hemoderivados (130).

9.5. EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON FLUIDOS

Los problemas más comunes son las reacciones anafilácticas, el aumento del sangrado, el edema tisular, la disfunción renal y alteraciones inmunológicas (tabla 11).

Anafilaxia

Los dextranos tienen mayor incidencia y gravedad de reacciones alérgicas, seguidos por las gelatinas antiguas (246), mientras que son poco frecuentes con los HEA y nulas con los cristaloides.

Alteración de coagulación y necesidad de hemoderivados

Los cristaloides, la albúmina y las gelatinas tienen efectos mínimos sobre la coagulación, mientras que los dextranos y los HEA son los que más la alteran y ésta es su principal limitación (236). La infusión de albúmina y de HEA se ha asociado a mayor necesidad de hemoderivados, pero no de sangrado, que el RL en el postoperatorio de niños sometidos a cirugía cardíaca, presumiblemente por mayor hemodilución (260).

Edema tisular

Varios factores influyen en el desarrollo de edema tisular: la congestión venosa, la disminución de la presión oncótica plasmática, el aumento de la permeabilidad endotelial y la disfunción linfática. La infusión de grandes volúmenes de cristaloides produce hemodilución de las proteínas séricas y edema del endotelio (261). La infusión de albúmina a pacientes con lesión

endotelial puede favorecer el edema por paso de la albúmina al intersticio (262). Sin embargo la albúmina al 20% ha demostrado disminuir el agua extracelular pulmonar (263) y la hipoalbuminemia en pacientes adultos críticos se relaciona con mayor mortalidad (264, 265).

Daño renal

Los cristaloides y la albúmina isoncótica no se han asociado con daño renal, mientras que los coloides hiperoncóticos en general producen un daño tubular renal por éstasis de orina hiperviscosa. Cuanto mayor sea el grado de sustitución molar de los HEA, mayor asociación existe con el desarrollo de daño renal (236). Hacen falta más estudios para evaluar el posible daño de las gelatinas y la albúmina isoncótica sobre la función renal.

Alteración inmunológica

Se ha documentado extensamente que la infusión de importantes volúmenes de RL se asocia a disfunción inmunológica inducida por la hemorragia, mayor inflamación, lesión por isquemia-reperfusión, y apoptosis en el intestino, el hígado y el pulmón. Se ha propuesto que el isómero D es el responsable de estas propiedades tóxicas (266), mientras que el isómero L confiere inmunoprotección al atenuar la activación de neutrófilos y la inflamación. Asimismo, se ha demostrado que el SH modula la respuesta inmune en la inflamación inducida por la hemorragia (20). En modelos animales de shock hemorrágico e isquemia-reperfusión, el SH puede reducir el daño pulmonar e intestinal y la apoptosis a estos niveles. En el pulmón, el SH reduce la pérdida de albúmina a través de la membrana basal de la mucosa respiratoria,

disminuye el engrosamiento bronquial y reduce el edema pulmonar. En el intestino, el SH retrasa el desprendimiento de la mucosa, evita el aplanamiento de las vellosidades y reduce el edema intestinal, lo que posiblemente reduce la translocación bacteriana, relacionada con la aparición de sepsis y fallo multiorgánico (267). Se ha observado que la infusión de albúmina al 5% tras el shock hemorrágico produce menor activación de los neutrófilos (232), y menor daño pulmonar y apoptosis (233, 234) que el RL o los coloides artificiales. Las soluciones coloides hiperoncóticas también han demostrado capacidad de alterar la respuesta inmunológica e inflamatoria tras la hemorragia. Los HEA 6% se han asociado a una serie de efectos tanto beneficiosos como deletéreos en modelos animales, incluyendo una mayor excitación-activación de los neutrófilos que la inducida por el RL racémico y un aumento de la apoptosis pulmonar (20, 232).

Edema pulmonar

En un ensayo aleatorizado en pacientes con shock hipovolémico se observó que la administración de coloides (Hetastarch 6%) aumentó la presión oncótica del plasma en un 36% y la albúmina 5% en un 11%, mientras que el SSF la disminuyó en un 12%. Los pacientes tratados con coloides presentaron menor incidencia de edema pulmonar que los tratados con SSF (228). Sin embargo, estas diferencias no se han observado en otros estudios clínicos (268, 269).

Tabla 11. Efectos secundarios de los fluidos de reanimación

Fluido	Riesgo de anafilaxia	Riesgo de sangrado	Riesgo de daño renal	Riesgo de edema tisular	Efectos inmunológico-inflamatorios
Cristaloides	-	-	-	+++	Proinflamatorios con SSF. Escasos con RL
S. hipertónico	-	+/-	-	-	Protectores
Albúmina 5%	+		+	++	Escasos
Gelatinas	++	-	+/-	+	¿?
Dextranos	+++	+++	+++	-	+/-
HEA	+	++	++	-	+/-
Coloides Hipertónicos hiperoncóticos	Variable	++	++	-	+/-

- nulos o mínimos; + leves; ++: moderados; +++ graves o más frecuentes;

¿? desconocidos; SSF suero salino fisiológico; RL: Ringer lactato; S. hipertónico: suero salino hipertónico; HEA: hidroxietilalmidón.

9.6. CONCLUSIONES SOBRE LA COMPARACIÓN DE FLUIDOS

Los estudios que han comparado cristaloides y coloides han encontrado resultados discordantes (tabla 12).

En modelos animales los coloides logran una restauración más rápida de la perfusión tisular, la mejoría del aporte de oxígeno (270, 271), y la disminución de daño intestinal (272) y pulmonar (273) que los cristaloides. Sin embargo, en estudios clínicos no se ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad de pacientes con politraumatismo (274) y dos metanálisis sugieren que los coloides se asocian con un aumento de la mortalidad (275, 276).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio CRISTAL en el que se compararon los efectos de los coloides frente a los cristaloideos sobre la mortalidad de pacientes adultos con shock hipovolémico (255). No se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 días. El grupo tratado con coloides presentó menor mortalidad a los 90 días y menor número de días sin ventilación mecánica y sin vasopresores. Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta el tipo de coloides o cristaloideos que se administraron, no hubo enmascaramiento y el periodo de reclutamiento fue de 9 años.

Las guías clínicas del manejo del paciente en shock y del shock hemorrágico continúan recomendando el uso de cristaloideos frente a los coloides.

La combinación de albúmina isooncótica y suero hipertónico permite asociar las cualidades beneficiosas sobre los parámetros hemodinámicos, la microcirculación y el sistema inmune de ambos tipos de fluidos con menor volumen que podría minimizar las desventajas de cada uno de ellos (coste elevado e hipercloremia, entre otros), pero no existen estudios experimentales o clínicos que analicen su eficacia y seguridad.

Tabla 12. Comparación de los coloides frente a cristaloideos isotónicos

Coloide	Número de estudios	Número de pacientes	Riesgo relativo de mortalidad (95% IC)
Albúmina o proteínas plasmáticas	23	7754	1,01 (0,92-1,10)
Hidroxietilen-almidón	17	1172	1,18 (0,96-1,44)
Gelatinas	11	506	0,91 (0,49-1,72)
Dextranos	9	834	1,24 (0,94-1,65)
Coloide hipertónico	8	1283	0,88 (0,74-1,05)

Estudios prospectivos aleatorizados que incluyeron pacientes politraumatizados, quemados o postoperados, con mortalidad final como parámetro para calcular el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza al 95% (95% IC).

La comparación se realizó frente a cristaloides isotónicos.

10. MODELOS ANIMALES DE SHOCK HEMORRÁGICO.

Se han desarrollado muchos estudios experimentales para tratar de explicar los mecanismos fisiopatológicos y las alteraciones inmunológicas asociadas a la hemorragia masiva, y para evaluar la utilidad de las diferentes opciones de tratamiento (Tabla 13) (277).

Antes de trasladar los resultados experimentales a la aplicación clínica, es necesario conocer las características y las limitaciones propias de los

diferentes diseños de shock hemorrágico. Estos modelos tratan de mantener un equilibrio entre su reproducibilidad y su relevancia clínica.

Hemorragia incontrolada

Los modelos de hemorragia incontrolada imitan mejor lo que sucede en la práctica clínica, pero el grado de shock es impredecible y variable entre los experimentos (278). Los modelos que inducen una hemorragia controlada, al ser más homogéneos permiten estudiar mejor el grado de shock inducido y son más adecuados para comparar los diferentes tratamientos entre sí. Sin embargo, reproducen peor la realidad clínica.

Hemorragia controlada

Los modelos de hemorragia controlada se pueden realizar de dos maneras: mediante la extracción de sangre hasta un volumen fijo, o mediante la extracción de sangre hasta alcanzar y mantener una presión arterial fija.

Los modelos de volumen fijo extraen un volumen de sangre proporcional al peso del animal en cierta cantidad de tiempo, generalmente a través de un catéter. Este diseño es adecuado para estudiar los cambios hemodinámicos, metabólicos, histopatológicos, así como los efectos de la intervención y la supervivencia (278). La ventaja de este diseño frente al de presión fija es que permite la contribución de los mecanismos fisiológicos de compensación del animal, y su desventaja es que la respuesta a la hemorragia es individual, y cabe esperar cierta variabilidad entre los experimentos. La principal limitación de los modelos de hemorragia controlada es que no permiten estudiar los

efectos de la resucitación sobre la hemorragia activa o aparentemente controlada, como ocurre en la práctica clínica al elevar la presión arterial y diluir los factores de coagulación tras la infusión de fluidos, alterando la formación del coágulo.

Otros factores limitantes pueden ser el uso de anestésicos, que influyen en la respuesta cardiovascular y en la demanda metabólica (279); la administración de dosis altas de heparina, que influyen en la viscosidad sanguínea y en la liberación de citokinas y de catecolaminas (280), la fase del ciclo estral si se usan animales hembra, y la edad (278).

Modelos basados en el transporte de oxígeno.

La mejor comprensión de la relación entre el shock y la perfusión inadecuada de los órganos ha conducido al desarrollo de un nuevo tipo de modelo de shock hemorrágico experimental. La extracción de sangre se realiza hasta alcanzar una determinada deuda de O_2 , en vez de una presión arterial o un volumen determinados. Este modelo sigue la hipótesis de que la magnitud acumulada de la deuda de oxígeno alcanzada durante la hemorragia es el determinante crítico de la supervivencia, y que esta variable y sus consecuencias metabólicas (acidosis láctica y déficit de base) reflejan mejor la gravedad de la lesión celular que los modelos basados en el volumen del sangrado y la presión arterial (281). Para desarrollar este modelo es necesario un monitor metabólico muy específico, y quizá por eso no se ha generalizado su uso.

Tabla 13. Características de los modelos animales de shock hemorrágico.

MODELO	CARACTERÍSTICAS	LIMITACIONES
Hemorragia incontrolada (herida)	Mayor relevancia clínica	Baja reproducibilidad y mayor heterogeneidad y complejidad.
Hemorragia controlada (extracción)	Mayor homogeneidad.	Menos parecidos a la clínica
<i>Volumen fijo</i>	Permite estudiar la respuesta compensadora.	Variabilidad individual de la respuesta a la hemorragia
<i>Presión fija</i>	Mayor homogeneidad.	No permite estudiar la respuesta compensadora.
<i>Deuda de oxígeno fija</i>	Lesión celular más homogénea.	Necesidad de monitor metabólico específico.

II. HIPÓTESIS

1. El shock hemorrágico produce una alteración precoz de la perfusión tisular y de la oxigenación cerebral.
2. La albúmina con suero salino hipertónico consigue una mayor y más rápida recuperación de los parámetros macrohemodinámicos (mayor elevación de la tensión arterial media y el gasto cardíaco) que el suero salino fisiológico y el suero salino hipertónico.
3. La albúmina con suero salino hipertónico consigue una mayor recuperación de la perfusión tisular que el suero salino fisiológico y el suero salino hipertónico.
4. Existe una buena correlación y concordancia entre la medición del gasto cardíaco mediante termodilución transpulmonar y termodilución arterial pulmonar durante el shock hemorrágico y la resucitación con fluidos.
5. Existe correlación entre los parámetros macrohemodinámicos y los de perfusión tisular.
6. Los parámetros dinámicos (variación del volumen sistólico) y parámetros volumétricos (índice de volumen sistólico y volumen global telediastólico) predicen mejor que los parámetros de presión (presión arterial media y presión venosa central) la respuesta a la expansión de volumen.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS PRINCIPALES

- Objetivo 1: analizar la repercusión de la hipovolemia hemorrágica sobre la perfusión y oxigenación tisular, la función de distintos órganos (cerebro, intestino, riñón, hígado) y su recuperación con los distintos tipos de fluidos.
- Objetivo 2: comparar los efectos de la expansión de la volemia tras la hemorragia mediante suero salino fisiológico, suero salino hipertónico y albúmina con suero salino hipertónico, en los parámetros macrohemodinámicos, la perfusión sistémica, esplácnica y tisular, la función renal, la función hepática y la oxigenación cerebral.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Objetivo 3: comparar y correlacionar la medición del gasto cardiaco mediante termodilución transpulmonar y termodilución arterial pulmonar.
- Objetivo 4: analizar la correlación de los parámetros hemodinámicos con los parámetros de perfusión a lo largo del estudio.
- Objetivo 5: comparar la oxigenación tisular en diferentes localizaciones durante la hipovolemia y la resucitación con fluidos.
- Objetivo 6: analizar la capacidad de diferentes parámetros de presión, volumen y dinámicos para predecir un aumento del índice cardiaco tras la expansión.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio experimental prospectivo aleatorizado en un modelo animal. El estudio forma parte de una línea de investigación para el estudio de nuevos expansores y fármacos en el shock en pediatría. Para su realización obtuvo la Beca MM 0535-2007.

2. INSTALACIONES

Las experiencias se llevaron a cabo en el área quirúrgica de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

3. EQUIPO INVESTIGADOR

Participaron siete médicos adjuntos del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, una enfermera y una auxiliar de enfermería de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Gregorio Marañón de Madrid.

4. SUJETOS DE ESTUDIO

Se utilizaron 38 lechones miniatura de estirpe Maryland isogénicos para 3 *loci* del complejo mayor de histocompatibilidad con pesos comprendidos entre 5 y

14 kg (peso medio $9,7 \pm 2,1$ kg). De los 38 lechones, tres se excluyeron por problemas técnicos durante la fase de instrumentación y uno por fallecimiento tras la hemorragia.

Tras un periodo de 24 a 48 horas de estabulación y adaptación los animales se mantuvieron a dieta con acceso libre a agua durante las 12 horas previas al experimento. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los protocolos previamente establecidos por el Comité de Ética en Experimentación Animal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, siguiendo las recomendaciones internacionales para el cuidado de los animales durante la investigación y la normativa legal del Real Decreto 1201/2005.

5. MATERIAL

Para llevar a cabo el estudio se utilizó el siguiente material:

- Respirador Dräger Babylog N[®], con módulo anestésico Dräger SA2 (Dräger, Lübeck, Alemania).
- Monitor Visconnet[®] (Vision Medical Devices, RGB Madrid, España), para la monitorización de ECG, presión arterial, presión venosa central, presión arterial pulmonar y pulsioximetría.
- Monitor Vigilance[®] (Edwards Lifesciences, Irvine, California, EEUU) para la medición del GC por termodilución pulmonar.

- Monitor PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania) para la medición del GC mediante termodilución transpulmonar y análisis continuo del contorno de la onda de pulso.
- Monitor Datex-Ohmeda S5®, (Datex-Ohmeda Inc, Madison, USA) con módulos de función respiratoria, capnografía, calorimetría indirecta y tonometría gástrica.
- Monitor INVOS® Cerebral Oximeter (Somanetics, Troy, Michigan, EEUU) para determinación de oximetría cerebral y esplácnica.
- Autoanalizador de gases, electrolitos y lactato GEM® Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, Lexington, EEUU).
- Bombas de infusión para las perfusiones de sedoanalgesia y fluidos de resucitación IVAC 560 (California, EEUU).

La figura 3 muestra el escenario de trabajo durante la realización de las experiencias.



6. INSTRUMENTACIÓN

- Material de intubación: laringoscopio y tubos endotraqueales de 4,5 y 5,5 con balón de neumotaponamiento para la intubación endotraqueal y para la colocación de la sonda de tonometría gástrica a través del esófago, respectivamente.
- Material de canalización vascular: angiocatéteres de calibres 18, 20 y 22 Gauges (G) para canalización de acceso vascular venoso femoral, arterial y venoso yugular respectivamente, e introductor de 6 French (F) para la colocación del catéter de Swan Ganz.
- Sensores de oximetría transcutánea INVOS® (Somanetics, Troy, Michigan, EEUU).
- Sonda de tonometría gástrica (TRIP®, Tonometrics Division, Instrumentarium Corp, Helsinki, Finlandia), equipada con un sensor de CO₂ en su extremo distal que permite la medición automática cada 10 minutos de la PgCO₂ y la determinación del pHi a partir de la anterior.
- Catéteres para medición del gasto cardiaco:

1. *Catéter de Swan-Ganz* nº 5,5 F (Baxter, HealthCare Corporation, Edwards, Irving, EEUU): tiene cuatro luces internas: una finaliza en el orificio distal y permite medir la presión arterial pulmonar; otra termina en un balón inflable localizado en la porción terminal del catéter que permite medir la presión de enclavamiento o presión capilar pulmonar cuando se encuentra el balón hinchado; un cable conductor que finaliza en un termómetro localizado también en la punta del catéter para detectar los

cambios de temperatura de la sangre; y la cuarta luz, que termina en un orificio situado a 7 a 15 cm de la punta según el tamaño del catéter, para medir la presión venosa central. A través de la luz proximal se inyecta el suero frío para medir el GC por termodilución arterial pulmonar.

2. *Catéter arterial de termodilución PulsioCath (PiCCO) nº 4 y 5 F* (Pulsion Medical System, Munich, Germany): consta de un sensor de temperatura y de presión. Permite la medición intermitente por termodilución transpulmonar del GC y otros parámetros de volemia (índice de volumen global diastólico final (GEDVI), índice de volumen sanguíneo intratorácico (ITBI), índice de volumen de agua extravascular (ELWI) e índice de función cardíaca (CFI) y por análisis. A partir de la primera determinación de GC por termodilución transpulmonar, el monitor mide continuamente la tensión arterial (sistólica, diastólica y media) y calcula el índice cardíaco de forma continua por el análisis del área bajo la curva de la porción sistólica de la onda de presión arterial del pulso y los parámetros derivados del mismo; índice cardíaco (gasto cardíaco/superficie corporal), índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), índice de volumen sistólico (IVS), porcentaje de variación del volumen sistólico (VVS) y contractilidad (Dp/dt_{max}).

7. PROCEDIMIENTO

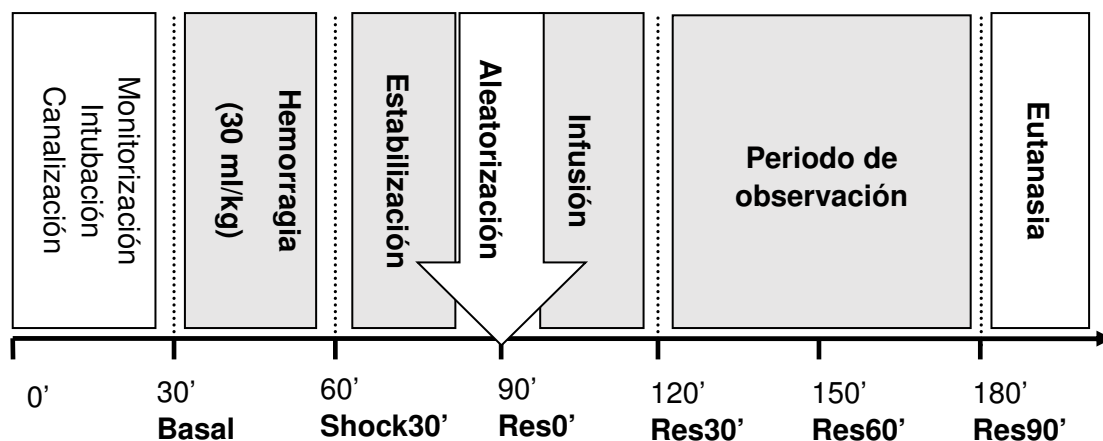
El estudio se programó de acuerdo a los objetivos fundamentales del estudio:

- 1º. Análisis de la repercusión del shock hemorrágico sobre los parámetros hemodinámicos, de perfusión general, cerebral y esplácnicos.
- 2º. Comparación del efecto de los tres tipos de fluidos en los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y de perfusión.
- 3º. Correlación y concordancia de los dos métodos de medición de GC.
- 4º. Correlación entre los parámetros hemodinámicos y de perfusión.

Los animales se aleatorizaron en 3 grupos terapéuticos:

1. Suero salino fisiológico: 30 ml/kg en 30 min.
2. Suero salino hipertónico 3%: 15 ml/kg en 30 min.
3. Suero salino hipertónico 3% con albúmina 5%: 15 ml/kg en 30 min.

Figura 4. Etapas de cada experiencia



8. ETAPAS DE CADA EXPERIENCIA

El protocolo general del estudio viene recogido en la figura 4.

En cada experiencia se llevaron a cabo las siguientes etapas:

8.1. PREPARACIÓN Y MONITORIZACIÓN

- 1º. Pesado y tallado de los animales para calcular la superficie corporal, y premedicación con ketamina 15 mg/kg y atropina 0,02 mg/kg vía intramuscular.
- 2º. Colocación del animal en decúbito supino, con sujeción de las extremidades, monitorización electrocardiográfica mediante electrodos en la cara anterior del tórax, y de la saturación transcutánea de oxígeno mediante un pulsioxímetro en la oreja. Canalización de una vía venosa periférica en el dorso de la oreja mediante un angiocatéter de 24 G. Mantenimiento de la permeabilidad de la vía venosa con suero glucosado 5% a 5 ml/h.
- 3º. Inducción anestésica con una dosis intravenosa de propofol 5 mg/kg, fentanilo 5 µg/kg y atracurio 0,5 mg/kg, respectivamente. Intubación endotraqueal, conexión a ventilación mecánica y monitorización de la función respiratoria, calorimetría indirecta y capnografía. Los parámetros iniciales de ventilación fueron FiO₂ 50%, volumen corriente 10 ml/kg y frecuencia respiratoria 20 rpm, que se modificaron según la capnografía y gasometría para mantener una PaCO₂ entre 35 y 45 mmHg.
- 4º. El mantenimiento posterior de la anestesia se realizó con propofol 10-12 mg/kg/h, fentanilo 10 µg/kg/h y atracurio 2 mg/kg/h en perfusión continua.
- 5º. Colocación de la sonda de tonometría gástrica y monitorización de la PgCO₂. La comprobación de la posición de la sonda se realizó mediante

auscultación y aspiración del contenido gástrico, siendo fijada posteriormente.

- 6º. Colocación de los sensores de oximetría cerebral (en la zona medial del cráneo) y tisular (renal: en el dorso, a nivel de la fosa renal; subhepática: a nivel subcostal derecho; vesical: en la línea intermamilar más caudal, según correspondiese) sobre la piel rasurada del animal, y conexión con el monitor.
- 7º. Canalización de accesos venosos y arteriales por disección quirúrgica.
- 8º. Canalización de la arteria femoral con el catéter del sistema PiCCO® de 4 o 5 F para medición del GC, la tensión arterial y extracción de gasometrías.
- 9º. Canalización de la vena femoral interna con un introductor de 6 F.
- 10º. Canalización de la vena yugular interna hacia el bulbo de la yugular con un catéter de 22 G o 4 F para monitorización de saturación del bulbo de la yugular.
- 11º. Canalización de la vena yugular externa con un catéter de 7 F de 3 luces para la extracción de sangre, infusión de la sedoanalgesia, administración de expansores y extracción de gasometría venosa.
- 12º. Introducción del catéter de Swan-Ganz a través del introductor de la vena femoral para medición de la PVC, presión arterial pulmonar (PAP), PCP y GC por termodilución pulmonar. Se comprobó la correcta colocación de la punta del catéter en la arteria pulmonar mediante control de las curvas de presión y el enclavamiento mediante inflado del balón.
- 13º. Calibración de las presiones, catéter de Swan-Ganz y catéter PiCCO®.

8.2.MEDICIÓN BASAL

Se realizó una medición de los parámetros y una analítica en situación basal.

1. Frecuencia cardiaca, TA, PVC, PAP, PCP.
2. Gasto cardiaco por termodilución arterial pulmonar y femoral. Para la medición simultánea del GC a través del catéter Swan-Ganz y del catéter PiCCO® se inyectaron 5 ml de suero salino fisiológico frío (temperatura $< 8^{\circ}$ C) rápidamente a través de la línea venosa central del catéter de Swan-Ganz. La medición se realizó dos veces y se registró el valor medio. Se registró el IC y los parámetros derivados (IRVS, Dp/dtmax), IVS, VVS, y CFI. Con el monitor PiCCO® también se midieron los volúmenes GEDV, ITBI y ELWI.
3. Tonometría gástrica con medición del pHi a partir de la PgCO₂ y la gasometría arterial.
4. Parámetros respiratorios: SatO₂, pCO₂ espirada, volumen corriente, pico de presión, frecuencia respiratoria, FiO₂.
5. Oximetría cerebral y esplácnica.
6. Gasometría arterial, venosa y del bulbo de la yugular.
7. Analítica: hemograma, bioquímica sanguínea (glucosa, sodio, potasio, cloro, creatinina, urea, lactato, troponina, proteínas totales, albúmina, aspartato-aminotransferasa (AST) y alaninoaminotransferasa (ALT)), y coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, y fibrinógeno).
8. Calorimetría indirecta: consumo de oxígeno por kg (VO₂), producción de dióxido de carbono por kg (VCO₂), cociente respiratorio (CR) y consumo energético (EE).

8.3.INDUCCIÓN DE LA HEMORRAGIA

La hemorragia se efectuó aspirando sangre de manera continua con una jeringa de 50 ml a través de la luz distal del catéter venoso situado en la vena yugular. Se aspiraron 30 ml/kg en 30 minutos. Al finalizar este periodo se recogieron los mismos datos referidos en el apartado de medición basal.

8.4.ESTABILIZACIÓN TRAS LA HEMORRAGIA, ALEATORIZACIÓN Y

PREPARACIÓN DEL FLUIDO DE RESUCITACIÓN

Antes de iniciar la infusión de fluidos, se mantuvo un periodo de estabilización de 30 minutos, para intentar simular el tiempo de llegada de los recursos sanitarios al accidentado. Mientras tanto, se consultó la tabla de aleatorización, se preparó el fluido de resucitación y se programó la bomba de infusión. La preparación del suero salino hipertónico se realizó añadiendo 12,5 ml de NaCl 20 % por cada 100 ml de suero salino fisiológico. La preparación del suero salino hipertónico con albúmina 5% se realizó añadiendo 22 ml de NaCl 20 % más 50 ml de albúmina 20 % por cada 128 ml de suero salino fisiológico. Al finalizar este periodo se recogieron los mismos datos descritos en el apartado de medición basal a excepción de la analítica sanguínea.

8.5.INFUSIÓN DE FLUIDOS

El fluido correspondiente se infundió a través de la luz distal del catéter venoso yugular de 7F, mediante una bomba de infusión volumétrica en 30 minutos, de manera continua. Al finalizar este periodo se recogieron los mismos datos descritos en el apartado medición basal a excepción de la analítica sanguínea.

8.6. PERIODO DE OBSERVACIÓN TRAS LA INFUSIÓN

Tras finalizar la infusión se realizó un periodo de observación de 60 minutos en el que no se realizaron más intervenciones y al final del mismo se recogieron los mismos datos descritos en el apartado medición basal.

8.7. FINALIZACIÓN DEL EXPERIMENTO

Tras finalizar el periodo de observación de 60 minutos y comprobar la adecuada recogida de datos y muestras sanguíneas se sacrificó al animal mediante la administración de dosis supranestésicas de fentanilo y propofol, seguidas de cloruro potásico intravenoso.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc, Chicago, EEUU), con la ayuda del experto en estadística del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media, desviación estándar y/o mediana y rango intercuartil. Para comprobar si las variables seguían una distribución normal se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de variables cualitativas se empleó la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson, y la prueba exacta de Fisher si la muestra era inferior a 20 o si algún valor era inferior a 5.

1º. Se realizó un estudio descriptivo global de los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, TA, PVC, GC, parámetros de volemia, contractilidad, resistencias vasculares periféricas y de función cardíaca), de perfusión (lactato, pHi, SvcO₂, SjO₂, oximetría tisular cerebral y esplácnica), analíticos (gasometrías y pH arterial y venoso, hemograma y bioquímica), y de calorimetría indirecta a lo largo de la experiencia, sin tener en cuenta el tipo de fluido.

2º. Se analizó el efecto de la hemorragia sobre los parámetros hemodinámicos, de perfusión, analíticos y de calorimetría, sin tener en cuenta el tipo de fluido, analizando las diferencias entre la medición basal, la hemorragia y tras 30 de estabilización.

3º. Se realizó un análisis de cada parámetro comparando los tres fluidos entre sí (significación intersujeto) en situación basal y en cada momento de la experiencia.

4º. Se estudió la evolución aislada de cada parámetro a lo largo del tiempo (estudio de medidas repetidas) comparando su valor inicial con los valores al final de la hemorragia, 30 minutos después, al final de la infusión, y 30 y 60 minutos tras el final de la infusión (significación intrasujetos), analizando su interacción según el fluido administrado.

Para estos tres últimos estudios se utilizó un análisis múltiple de la varianza para medidas repetidas (MANOVA) para estudiar la evolución de cada parámetro a lo largo del tiempo. La misma prueba se utilizó para la comparación entre los tres grupos en los momentos descritos anteriormente.

Posteriormente se utilizó el test de Bonferroni para ajustar las comparaciones múltiples.

5º. Se estudió la correlación y la concordancia de los dos métodos de medición de GC. La concordancia entre los dos métodos se estudió mediante la representación gráfica de Bland Altman (282). El sesgo fue calculado como la diferencia media entre el IC medido mediante termodilución transpulmonar y termodilución arterial pulmonar. Los límites de concordancia fueron calculados sumando y restando al sesgo 1,96 veces la desviación estándar de esta diferencia. El sesgo y los límites de concordancia se presentan como porcentaje y como valor absoluto (283), ya que la diferencia (sesgo) en valores absolutos (por ejemplo, de 1 L/min/m²), es clínicamente más relevante si el GC es bajo. El porcentaje de error se calculó mediante la fórmula: desviación estándar del sesgo multiplicada por 1,96 y dividida entre el IC medio del método de referencia, en este caso la termodilución arterial pulmonar (284). Un porcentaje de error inferior al 30% se considera aceptable, según lo recomendado en estudios previos (283).

El estudio de la concordancia se completó mediante el coeficiente de correlación intraclase, de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de la diferencia de las mediciones entre ambos métodos, y de un ANOVA para comprobar si las diferencias observadas entre ambos métodos eran independientes de los momentos de la medición.

6º. Se valoró la correlación entre los parámetros hemodinámicos y de perfusión general, cerebral y esplácnicos, sin tener en cuenta el momento de medición ni el fluido administrado mediante la prueba de Pearson. Se consideró

que la correlación era baja si era menor de 0,4; moderada si estaba entre 0,4 y 0,6; y buena si era mayor de 0,6.

7º. Para estudiar qué parámetros predicen mejor la respuesta a la expansión, se analizaron los incrementos de SvcO₂, TAM, PVC, presión de perfusión (TAM-PVC), EB arterial, lactato arterial, diferencia de pCO₂ arteriovenoso (DvaCO₂), diferencia de pCO₂ intramucoso gástrico-arterial (DgaCO₂), y oximetría esplácnica. Para calcular el incremento de los parámetros se usó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ incremento} = \text{valor postinfusión} - \text{valor preinfusión} / \text{valor preinfusión} * 100.$$

De acuerdo a estudios previos (285) se consideró “respuesta a la expansión” si ésta aumentaba el IC un 15%, y como “no respuesta” si el incremento era inferior.

Posteriormente se compararon las medias de los incrementos de los parámetros descritos previamente entre el grupo de animales con respuesta a la expansión y el grupo no respondedor, mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, por no presentar las variables una distribución normal. Para comprobar la capacidad de cada variable para clasificar correctamente como “respondedor” o “no respondedor”, se utilizaron las curvas características operativas del receptor (COR), el área bajo la curva y los intervalos de confianza para cada valor.

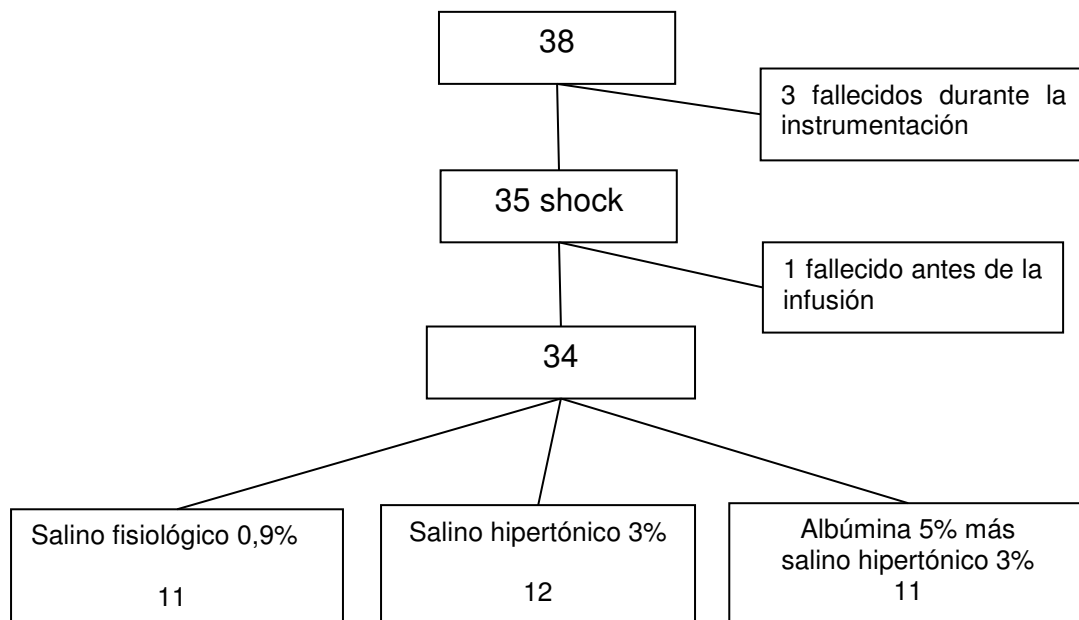
Para todas las pruebas se consideró significativa una $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

La figura 5 resume el desarrollo del estudio.

De los 38 animales incluidos, 4 fallecieron por complicaciones técnicas durante la fase de instrumentación o hemorragia. Completaron el estudio 34 animales con un peso medio de $9,7 \pm 2,1$ kg (rango 5 - 14 kg) y una talla de $68 \pm 0,8$ cm.

Figura 5. Desarrollo del estudio



El análisis de la evolución clínica se dividió en 3 fases con varias mediciones en cada una de ellas:

1. Basal: situación basal previa a la hemorragia.
2. Periodo de shock hemorrágico: se realizaron mediciones a los 15 minutos de iniciar la extracción de sangre (shock 15'), al finalizar la extracción (shock 30') y 30 minutos después, justo antes de iniciar la infusión de líquidos (Res 0').
3. Periodo de observación tras la infusión de líquidos: se realizaron mediciones al finalizar la infusión de líquidos (Res 30'), y a los 30 minutos (Res 60'), y 60 minutos (Res 90') tras finalizar la infusión de líquidos.

1. SITUACIÓN BASAL

Las tablas 14 a 16 resumen las variables de los 34 animales al inicio del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos terapéuticos al inicio del experimento.

Tabla 14. Parámetros hemodinámicos. Valores basales.

Parámetro	Grupo	Media (DE)	P
FC (lpm)	SSF	129 (35)	0,946
	SH	125 (29)	
	SHA	125 (33)	
TAM (mmHg)	SSF	89 (22)	0,751
	SH	84 (11)	
	SHA	89 (17)	
PVC (mmHg)	SSF	6,2 (3,6)	0,305
	SH	8,3 (2,6)	
	SHA	6,2 (4,3)	
IC Swan-Ganz (L/min/m ²)	SSF	5,5 (0,6)	0,405
	SH	6,2 (0,6)	
	SHA	5,0 (0,8)	
IVS Swan-Ganz (ml/m ²)	SSF	41,3 (3,6)	0,838
	SH	43,7 (3,1)	
	SHA	41,3 (3,2)	
IRVS Swan-Ganz (din·seg·cm ⁻⁵ /m ²)	SSF	1264 (110)	0,238
	SH	1129 (102)	
	SHA	1375 (100)	

FC: Frecuencia cardiaca; *TAM*: tensión arterial media; *PVC*: presión venosa central; *IC*: *Swan Ganz*: índice cardiaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz); *IVS Swan Ganz*: índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; *IRVS Swan Ganz*: índice de resistencias vasculares sistémicas medido por termodilución arterial pulmonar. *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico; *SHA*: suero hipertónico con albúmina.

Tabla 15. Parámetros de perfusión tisular. Valores basales.

Parámetro	Grupo	Media (DE)	P
DO ₂ (ml/min/m ²)	SSF	340 (52)	0,639
	SH	307 (49)	
	SHA	358 (49)	
IEO ₂ (%)	SSF	27,9 (3,6)	0,086
	SH	39,3 (3,7)	
	SHA	31,8 (3,7)	
SvcO ₂ (%)	SSF	71,8 (13,5)	0,104
	SH	61,0 (11,8)	
	SHA	68,6 (9,2)	
pHi	SSF	7,20 (0,15)	0,055
	SH	7,30 (0,09)	
	SHA	7,33 (0,06)	
rSO ₂ cerebral (%)	SSF	51,9 (7,9)	0,297
	SH	49,4 (7,2)	
	SHA	54,9 (8,2)	

DO₂: transporte de oxígeno; *IEO₂*: índice de extracción de oxígeno; *SvcO₂*: saturación venosa central; *pHi*: pH mucoso intragástrico; *rSO₂ cerebral*: saturación tisular cerebral; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico; *SHA*: suero hipertónico con albúmina.

Tabla 16. Parámetros analíticos. Valores basales.

Parámetro	Grupo	Media (DE)	P
pH arterial	SSF	7,43 (0,02)	0,827
	SH	7,44 (0,01)	
	SHA	7,45 (0,01)	
HCO ₃ arterial (mmol/L)	SSF	28,9 (0,4)	0,434
	SH	28,8 (0,4)	
	SHA	29,6 (0,4)	
EB arterial (mmol/L)	SSF	5,6 (2,0)	0,852
	SH	5,3 (2,2)	
	SHA	5,9 (2,3)	
Lactato arterial (mmol/L)	SSF	1,2 (0,6)	0,508
	SH	1,0 (0,2)	
	SHA	1,3 (1,1)	

HCO₃ arterial: bicarbonato arterial; *EB arterial*: exceso de bases arterial; *SSF* suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico; *SHA*: suero hipertónico con albúmina.

2. EFECTOS DE LA HEMORRAGIA AGUDA

Los cambios en los parámetros hemodinámicos, de perfusión y analíticos inducidos por la hemorragia aguda en todos los animales sin tener en cuenta el grupo de tratamiento (ya que la hemorragia se realizó antes de la aleatorización), se presentan en las tablas 17 a 20. En las figuras 6 a 24 se observa la evolución de los principales parámetros a lo largo del experimento según los grupos de tratamiento.

2.1. EFECTOS HEMODINÁMICOS

La hemorragia aguda produjo una disminución progresiva de la tensión arterial media (TAM) y de la presión venosa central (PVC), y un aumento paralelo de la frecuencia cardíaca (FC) y de las resistencias vasculares sistémicas (IRVS) por ambos métodos de medición. Existió también una disminución del índice cardíaco (IC) y del índice de volumen latido (IVS) medidos tanto por termodilución pulmonar como transpulmonar. El índice de volumen global al final de la diástole (GEDVI) también disminuyó significativamente. Sin embargo, no se observaron cambios en los valores de la variación del volumen sistólico (VVS) o el índice de volumen de agua extravascular (ELWI).

2.2.EFECTOS SOBRE LA GASOMETRÍA, EL TRANSPORTE Y EL CONSUMO DE OXÍGENO

Los valores de PaO_2 , PaCO_2 , saturación arterial de oxígeno, CO_2 espirada (EtCO_2), y del contenido arterial de O_2 (CaO_2) permanecieron estables, existiendo una disminución del aporte de O_2 (DO_2), y del contenido venoso

(CvO_2), junto a un aumento del índice de extracción (IEO_2) y de la diferencia arteriovenosa de contenido de O_2 ($Ca-vO_2$).

El consumo de oxígeno (VO_2/kg), la producción de CO_2 (VCO_2/kg), el cociente respiratorio (CR) y consumo de energía (EE) medidos mediante calorimetría indirecta no presentaron cambios significativos.

2.3. EFECTOS SOBRE LA PERFUSIÓN

El pH arterial y el bicarbonato disminuyeron progresivamente, sin que se observara acidosis metabólica. Los parámetros de perfusión sistémicos como la saturación venosa central ($SvcO_2$) y el EB arterial descendieron, y se produjo un aumento del ácido láctico. Se observó un aumento significativo de la diferencia venoarterial de pCO_2 ($DvaCO_2$).

De los parámetros de perfusión regional, el pH intramucoso gástrico (pHi) disminuyó progresivamente, y aumentó la diferencia de pCO_2 gástricoarterial ($DgaCO_2$), aunque en este último las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se produjo un descenso moderado de la oximetría esplácnica a nivel subhepático (rSO_2 subhepático), pero no a otros niveles (renal, vesical). De la misma manera, se observó una disminución significativa de la saturación venosa del bulbo yugular (SjO_2) y de la oximetría cerebral (rSO_2 cerebral).

Tabla 17. Evolución de los parámetros hemodinámicos durante la hemorragia y estabilización.

	Basal	Shock 15'	Shock 30'	Res 0'
Parámetro	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
FC (lpm)	126 (6)	156 (7) ^a	196 (7) ^a	191 (6) ^a
TAM (mmHg)	87 (3)	73 (3) ^a	64 (3) ^a	72 (3) ^a
PVC (mmHg)	6,9 (0,7)	5,3 (0,6) ^a	5,0 (0,6) ^a	4,6 (0,6) ^a
IC Swan-Ganz (L/min/m ²)	5,5 (0,3)	4,7 (0,3) ^a	3,8 (0,3) ^a	4,0 (0,4) ^a
IC PiCCO (L/min/m ²)	4,5 (0,2)	3,5 (0,2) ^a	2,7 (0,1) ^a	2,8 (0,1) ^a
GEDVI (ml/m ²)	449 (14)	372 (14) ^a	325 (20) ^a	299 (13) ^a
IVS Swan-Ganz (ml/m ²)	42,9 (1,7)	31,2 (1,5) ^a	21,3 (1,5) ^a	21,6 (1,7) ^a
IVS PiCCO (ml/m ²)	36,3 (1,7)	24,4 (1,3) ^a	14,4 (0,8) ^a	16,6 (1,1) ^a
IRVS SG (din·seg·cm ⁻⁵ /m ²)	1285 (67)	1326 (109)	1561 (168)	1539 (142) ^a
IRVS PiCCO (din·seg·cm ⁻⁵ /m ²)	1474 (60)	1538 (78)	1800 (111)	1902 (118) ^a
VVS (%)	14,3 (1,0)	16,7 (0,8)	16,8 (0,8)	18,1 (0,7)
ELWI (ml/m ²)	15,2 (0,8)	14,8 (0,6)	14,6 (0,9)	15,3 (1,8)
Dt/Dpmáx (mmHg/seg)	955 (82)	870 (82)	877 (90)	1041 (88)

FC: Frecuencia cardiaca; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; IC Swan Ganz: índice cardiaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz). IC PiCCO: índice cardiaco mediante termodilución transpulmonar (PiCCO); GEDVI: índice de volumen ventricular telediastólico global; IVS Swan Ganz: índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; IVS PiCCO: índice de volumen sistólico medido por termodilución transpulmonar; IRVS SG: índice de resistencias vasculares sistémicas medido por termodilución arterial pulmonar; IRVS PiCCO: índice de resistencias vasculares sistémicas medido por termodilución transpulmonar; VVS: variación del volumen sistólico; ELWI: índice de agua extravascular pulmonar; Dt/Dpmáx: contractilidad ventricular. Shock 15': mediciones a los 15 minutos de iniciar la hemorragia controlada. Shock 30': mediciones al finalizar la hemorragia controlada. Res 0': mediciones 30 minutos después de finalizar la hemorragia antes del inicio de la infusión de fluidos. (a) $p < 0,05$ respecto a la situación basal.

Tabla 18. Evolución de los parámetros de ventilación, oxigenación, transporte y consumo de oxígeno durante la hemorragia y estabilización.

	Basal	Shock 15'	Shock 30'	Res 0'
Parámetro	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
PaO ₂ (mmHg)	213 (7)	204 (8)	191 (8)	194 (8)
PaCO ₂ (mmHg)	43,3 (1,0)	42,6 (1,2)	44,4 (1,2)	44,1 (0,9)
EtCO ₂ (mmHg)	36,1 (1,0)	34,9 (1,0)	34,0 (0,8)	35,8 (0,7)
CaO ₂ (ml/100)	774 (37)	-	821 (31)	-
CvO ₂ (ml/100)	524 (33)	-	340 (24) ^a	-
Ca-vO ₂ (ml/100)	248 (16)	-	479 (28) ^a	-
DO ₂ (ml/min/m ²)	413 (29)	-	337 (33) ^a	-
IEO ₂ (%)	33,2 (2,1)	-	58,5 (2,4) ^a	-
VO ₂ /kg (ml/Kg/min)	6,5 (0,03)	6,5 (0,05)	5,9 (0,03)	6,2 (0,04)
VCO ₂ /kg (ml/Kg/min)	3,4 (0,02)	3,3 (0,02)	2,8 (0,01)	3,2 (0,02)
EE (kJ/día)	393 (22)	380 (20)	374 (18)	369 (17)
CR	0,54 (0,0)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
T ^a Central (°C)	37,0 (0,3)	37,3 (0,3)	37,4 (0,3) ^a	37,4 (0,5)

PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial; EtCO₂: concentración de dióxido de carbono a final de la espiración; CaO₂: contenido arterial de oxígeno; CvO₂: contenido venoso de oxígeno; Ca-vO₂: diferencia arteriovenosa de oxígeno; DO₂: transporte de oxígeno; IEO₂: índice de extracción de oxígeno; VO₂: consumo de oxígeno por Kg. de peso; VCO₂: producción de dióxido de carbono por kg de peso; EE: consumo de energía estimado diario; CR: cociente respiratorio. T^a central: temperatura central. Shock 15': mediciones a los 15 minutos de iniciar la hemorragia controlada. Shock 30': mediciones al finalizar la hemorragia controlada. Res 0': mediciones 30 minutos después de finalizar la hemorragia y antes de la infusión de fluidos. (a) $p < 0,05$ respecto a la situación basal.

Tabla 19. Evolución de los parámetros de perfusión sistémica, regional y cerebral durante la hemorragia y la estabilización.

	Basal	Shock 15'	Shock 30'	Res 0'
Parámetro	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
pH arterial	7,44 (0,01)	7,44 (0,01)	7,41 (0,01)	7,37 (0,01) ^{a, b}
HCO ₃ arterial (mmol/L)	29,0 (0,2)	28,3 (0,5)	27,2 (0,4) ^a	25,1 (0,6) ^{a, b}
EB arterial (mmol/L)	5,5 (0,4)	4,9 (0,4)	3,1 (0,6) ^a	0,2 (0,8) ^{a, b}
Lactato arterial (mmol/L)	1,1 (0,1)	1,2 (0,1)	2,2 (0,2) ^a	3,3 (0,4) ^{a, b}
SvcO ₂ (%)	66,8 (2,2)	55,3 (2,5) ^a	43,2 (2,5) ^a	39,8 (2,4) ^a
SjO ₂ (%)	69,3 (2,7)	58,4 (1,7) ^a	46,3 (3,6) ^a	42,8 (3,3) ^a
pHi	7,28 (0,02)	7,26 (0,02)	7,22 (0,03) ^a	7,14 (0,03) ^{a, b}
DgaCO ₂ (mmHg)	20,0 (3,3)	23,4 (3,3)	26,0 (4,3)	33,4 (6,3)
rSO ₂ cerebral (%)	52,3 (1,5)	48,8 (1,4)	44,2 (1,5) ^a	44,1 (1,5) ^a
rSO ₂ hepático (%)	62,1 (1,8)	59,0 (1,9) ^a	54,1 (1,5) ^a	53,4 (1,3)
rSO ₂ renal (%)	58,2 (1,9)	55,8 (1,9)	52,4 (2,0)	52,8 (1,9)
rSO ₂ vesical (%)	54,1 (3,5)	53,3 (3,6)	49,7 (3,5)	48,8 (3,8)
DvaCO ₂ (mmHg)	7,9 (0,6)	-	12,7 (0,9) ^a	14,8 (1,0) ^a

HCO₃ arterial: bicarbonato arterial; *EB arterial*: exceso de bases arterial; *SvcO₂*: saturación venosa central; *SjO₂*: saturación del bulbo de la yugular; *pHi*: pH mucoso intragástrico; *DgaCO₂*: diferencia gástricoarterial de CO₂; *rSO₂ cerebral*: saturación tisular cerebral; *rSO₂ hepático*: saturación tisular subhepática; *rSO₂ renal*: saturación tisular renal; *rSO₂ vesical*: saturación tisular renal. *DvaCO₂*: diferencia venoarterial de CO₂.

Shock 15': mediciones a los 15 minutos de iniciar la hemorragia controlada. *Shock 30'*: mediciones al finalizar la hemorragia controlada. *Res 0'*: mediciones 30 minutos después de finalizar la hemorragia y antes del inicio de la infusión de fluidos.

(a) *p*<0,05 respecto a la situación basal; (b) respecto al final de la hemorragia

2.4. EFECTOS SOBRE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los valores de fibrinógeno y plaquetas disminuyeron con la hemorragia mientras que la concentración de hemoglobina permaneció estable (tabla 20).

La concentración de potasio aumentó significativamente en todos los grupos con la hemorragia. El resto de los electrolitos, parámetros de función hepática y renal, albúmina y troponina, no mostraron alteraciones significativas y clínicamente relevantes.

Tabla 20. Evolución de los parámetros analíticos tras la hemorragia.

Parámetro	Basal		Shock		P
	Media	DE	Media	DE	
Hb (g/dl)	5,7	0,3	6,1	0,2	0,540
Plaquetas (10 ⁹ /L)	604.166	43.774	529.033	35.380	0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	673	19	616	17	0,000
INR	0,95	0,01	0,92	0,01	0,001
Troponina (ng/dl)	0,02	0,01	0,06	0,02	0,280
Na (mmol/L)	138	0,5	137	0,6	1,0
K (mmol/l)	4,2	0,1	4,8	0,0	0,000
Cl (mmol/l)	100	0,6	100	0,6	1,0
Albúmina (g/dl)	3,7	0,1	3,4	0,1	0,000
ALT (UI/l)	28	1,4	25	1,3	0,000
AST (UI/l)	36	6,7	37	8,0	1,0
Creatinina (mg/dl)	0,4	0,0	0,4	0,1	0,561
Urea (mg/dl)	31	1,7	34	1,8	0,000

Hb: hemoglobina; *INR*: razón normalizada internacional *Na*: sodio; *K*: potasio *Cl*: cloro; *ALT*: alaninoaminotransferasa; *AST*: aspartatoaminotransferasa;

2.5. PRECOCIDAD DE LOS CAMBIOS CON LA HEMORRAGIA

Se analizaron los parámetros que presentaron un cambio más rápido e importante a los 15 minutos de iniciar la hemorragia con respecto a la situación basal calculando los porcentajes de variación.

Los parámetros hemodinámicos que presentaron mayor variación a los 15 minutos de empezar la hemorragia fueron el IVS medido por PiCCO (32,8%), la FC (23,8%), la PVC (23,2%) y el IC medido por PiCCO (22,2%). La TAM disminuyó un 16,1 % y la VVS aumentó un 16,8 %.

Los parámetros de perfusión, oxigenación y ventilación que presentaron mayor variación a los 15 minutos de la hemorragia fueron la SvcO₂ (17,2 %), la DgaCO₂ (17 %) y la SjO₂ (15,7 %).

3. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INFUSIÓN DE FLUIDOS

3.1. SITUACIÓN PREVIA A LA EXPANSIÓN

No existieron diferencias significativas entre los tres grupos terapéuticos en los parámetros hemodinámicos, respiratorios, de perfusión y la gasometría en sangre antes del inicio de la infusión de líquidos, a excepción de la perfusión esplácnica medida por tonometría. Antes de iniciar la infusión el grupo del SSF presentó un pHi de 6,99 significativamente menor que el del SHA (7,21 p=0,013) y el del SH (7,20, p=0,022), valores más elevados de PgCO₂ (SSF: 106,5 mmHg, SH: 69 mmHg; p=0,037 y SHA: 65,3 mmHg; p=0,017), y una

mayor diferencia en la DgaCO₂ (SSF: 62,3 mmHg, SH: 25,2 mmHg; p=0,030 y SHA: 22,8 mmHg; p=0,017), como se muestra en la figura 23 y tabla 24.

3.2. EFECTOS HEMODINÁMICOS

Los cambios hemodinámicos producidos por la expansión vienen recogidos en las figuras 6 a 18.

La expansión de la volemia produjo una disminución inicial de la FC (figura 6) y un aumento inmediato y significativo en la TAM (figura 7), el IC (figuras 9 y 12), GEDVI (figura 13) e IVS (figuras 10 y 14), que alcanzó valores similares a los valores basales al finalizar la infusión del fluido. El IRVS disminuyó con la expansión pero las diferencias sólo alcanzaron significación estadística con el método PiCCO (figura 15).

Durante el período de observación tras la infusión, en los animales tratados con cristaloides (SSF y SH), tanto el IC como los parámetros de volemia (GEDVI e IVS) disminuyeron progresivamente, a la vez que se observó un aumento de la FC. En el grupo tratado con SSF, los valores de TAM disminuyeron progresivamente. Estos cambios no se observaron en los animales que recibieron albúmina hipertónica (SHA) (figura 7).

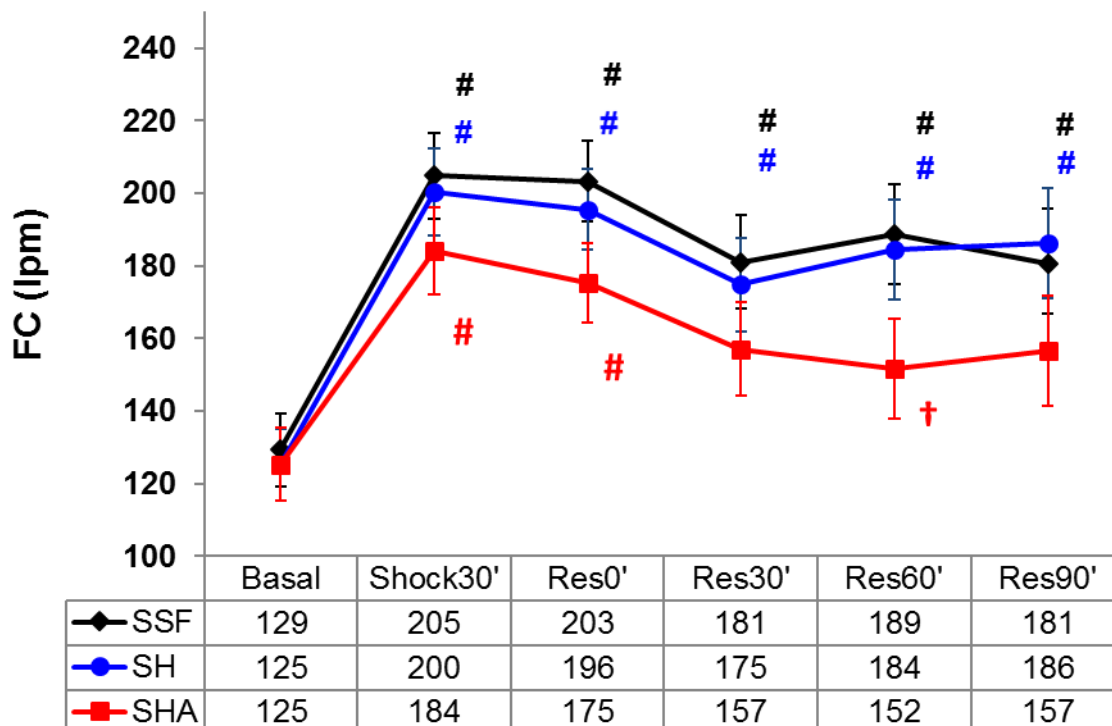
Por otra parte, el grupo tratado con albúmina hipertónica mostró unos valores más altos de los parámetros de volemia. A los 30 minutos del final de la infusión, el IVS era superior en el grupo de la SHA (34,7 ml/m²) que en del SSF (23,4 ml/m² p=0,022) y el del SH (21,7 ml/m² p=0,007), figura 14. A los 60

minutos, el IVS y el GEDVI eran mayores en el grupo de la SHA que en el del SH (IVS SHA: 32,2 ml/m², SH: 18,8 ml/m² p=0,005; GEDVI SHA: 435 ml/m², SH: 318 ml/m² p=0,016). No se observaron cambios significativos en el agua extravascular pulmonar (ELWI) en ninguno de los grupos. La contractilidad (Dt/Dpmax) aumentó tras la infusión en los grupos SSF y SHA (figura 18).

Los valores de VVS aumentaron tras la hemorragia y disminuyeron tras la expansión en todos los grupos, sin que se observara significación estadística. A los 30 minutos de finalizar la infusión el grupo SHA presentó valores más bajos que el grupo tratado con SSF (figura 16).

No se encontraron otras diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

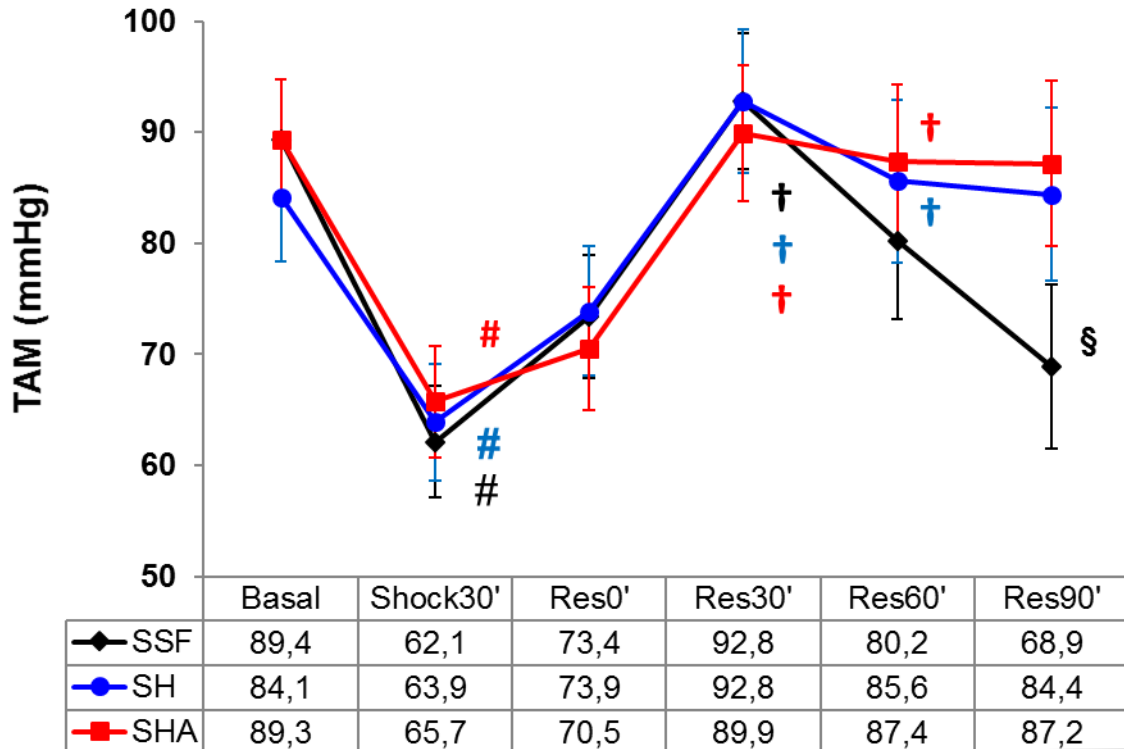
Fig. 6.- Evolución de la frecuencia cardiaca (FC) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

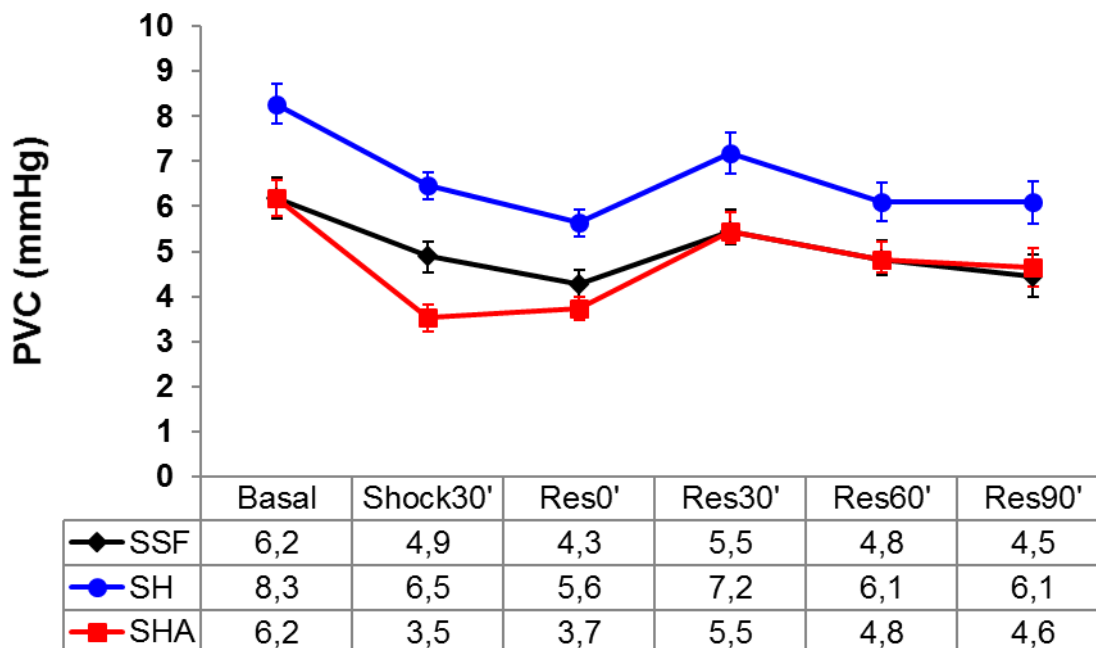
Fig. 7 Evolución de la tensión arterial media (TAM) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

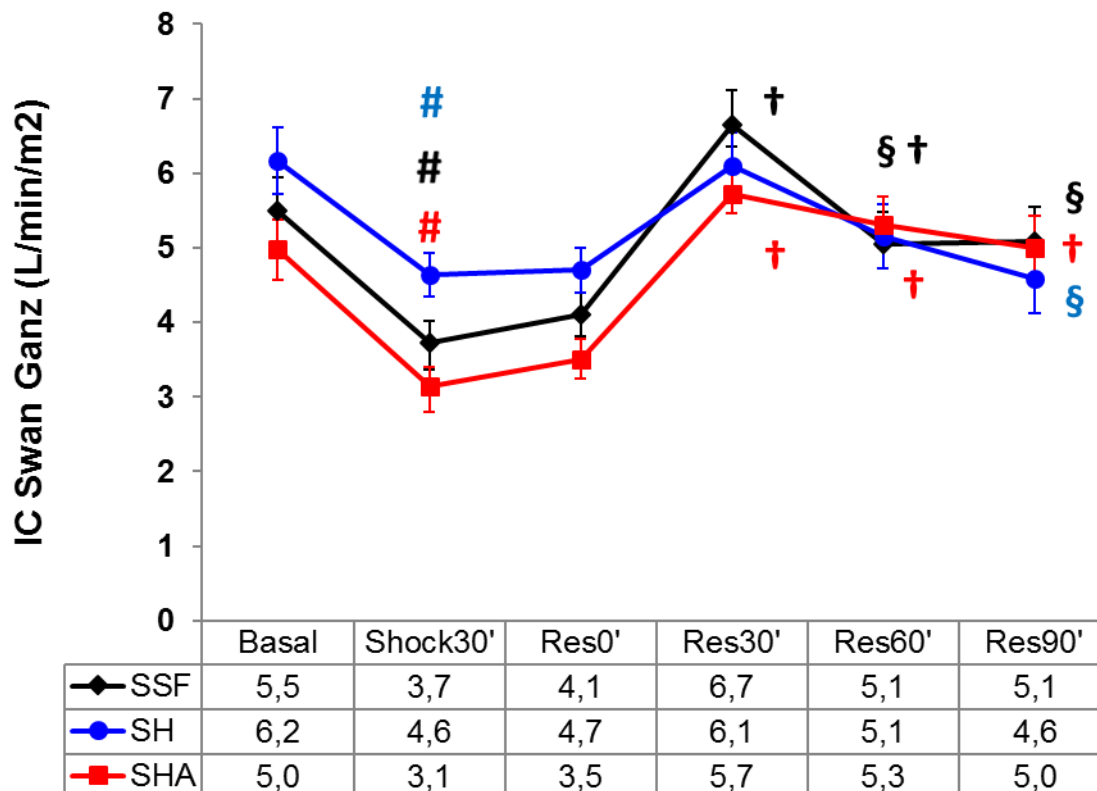
Fig. 8 Evolución de la presión venosa central (PVC) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $p < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

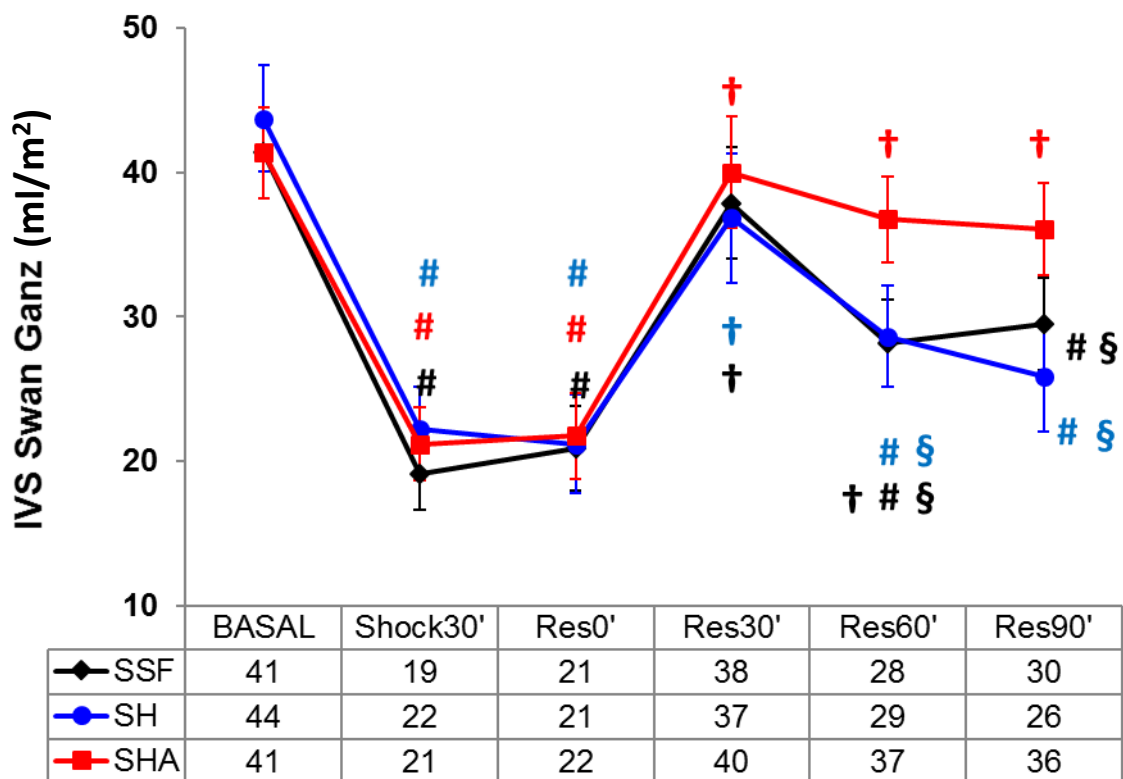
Fig. 9 Evolución del índice cardiaco (IC) mediante termodilución pulmonar (Swan Ganz) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

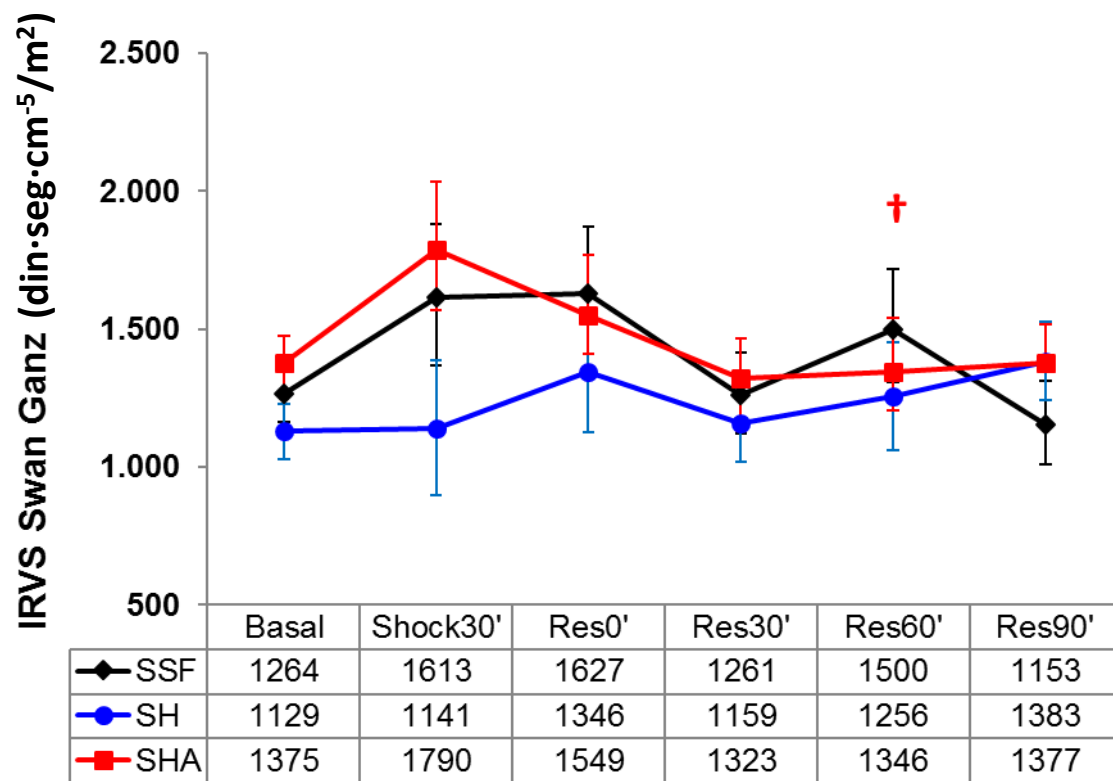
Fig. 10 Evolución del índice de volumen sistólico (IVS) mediante termodilución pulmonar (Swan Ganz) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

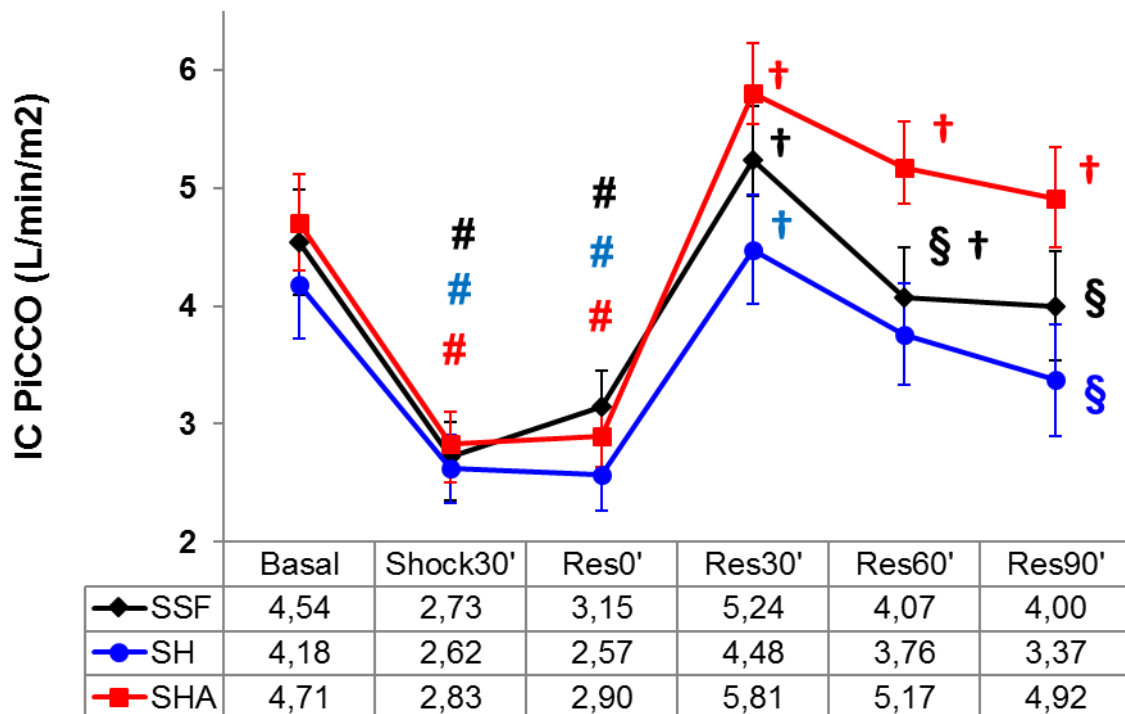
Fig. 11 Evolución del índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) mediante termodilución pulmonar (Swan Ganz) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

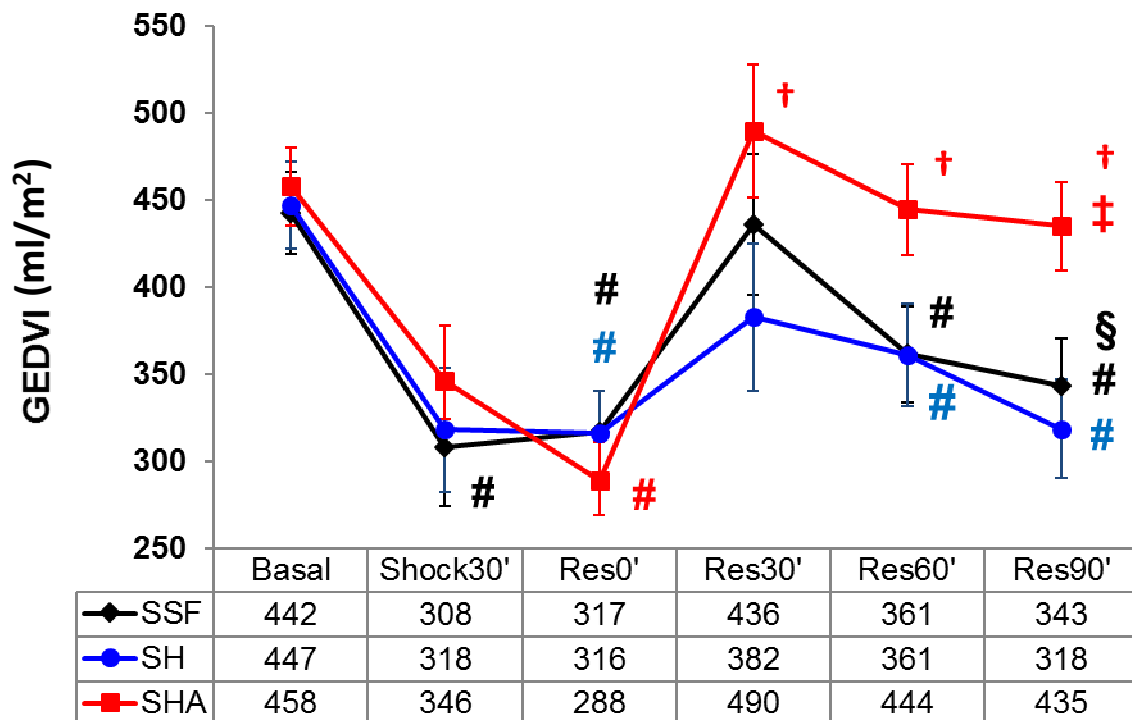
Fig. 12 Evolución del índice cardiaco (IC) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

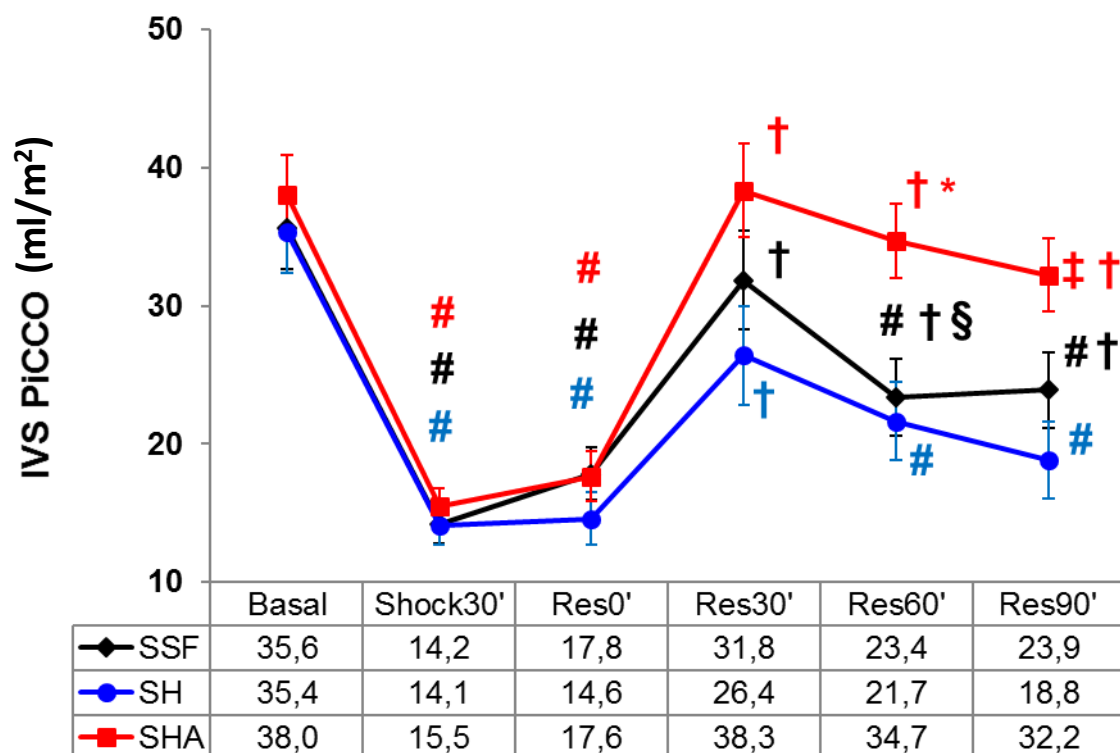
Fig. 13 Evolución del índice de volumen al final de la diástole (GEDVI) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

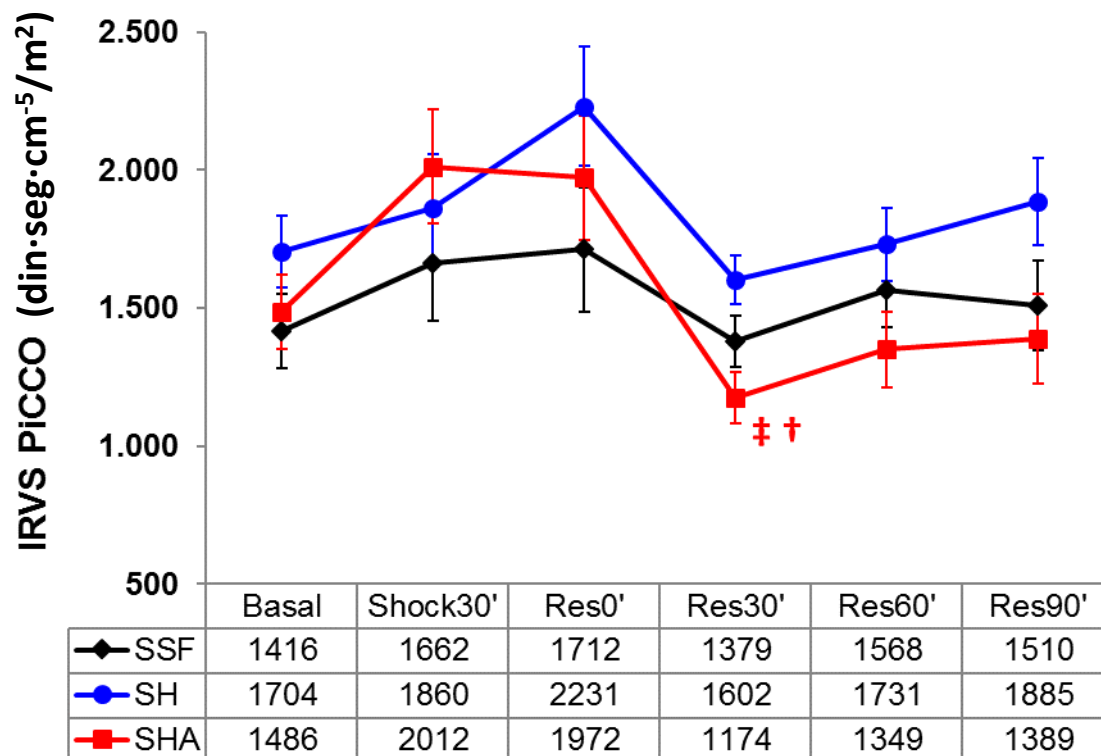
Fig. 14 Evolución del índice de volumen latido (IVS) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

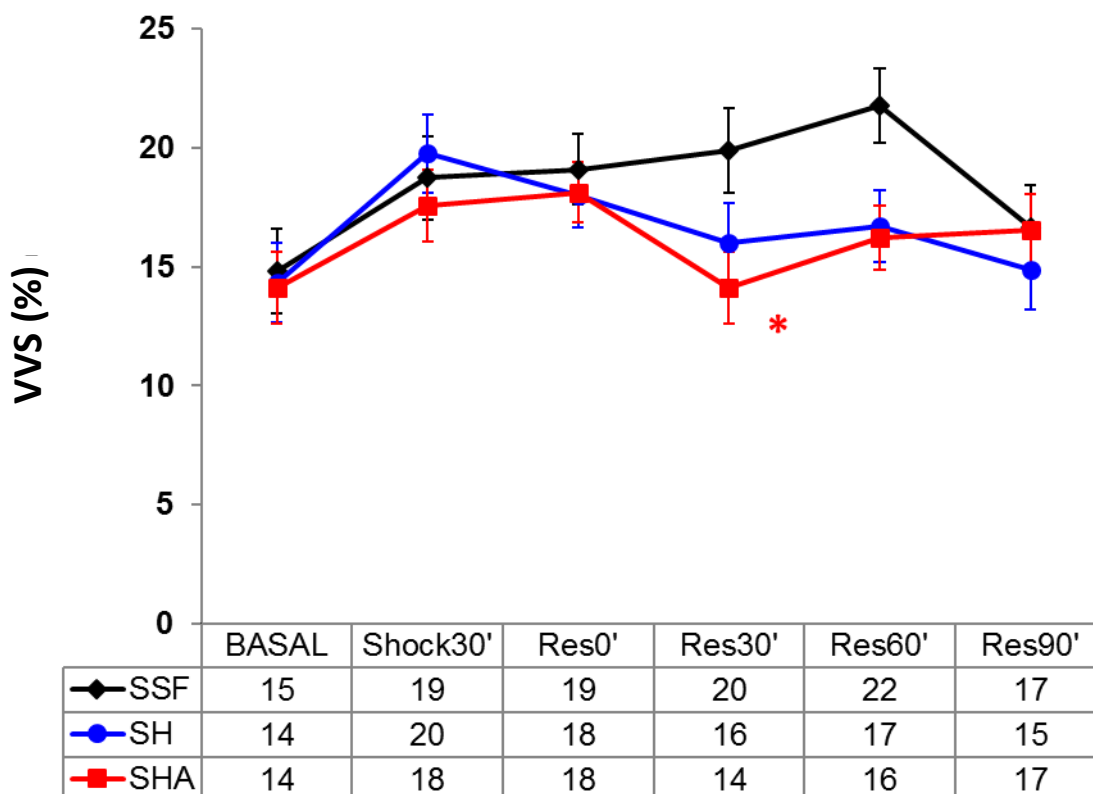
Fig. 15 Evolución del índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $p < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

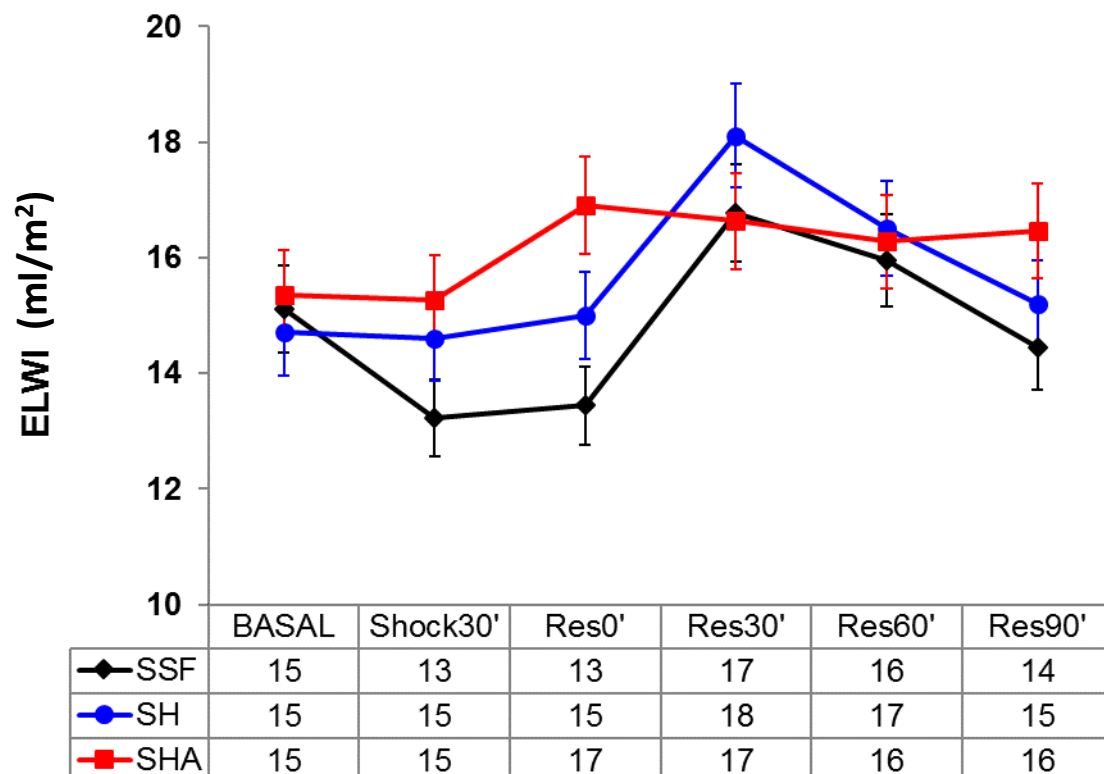
Fig. 16 Evolución de la variación del volumen latido (VVS) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

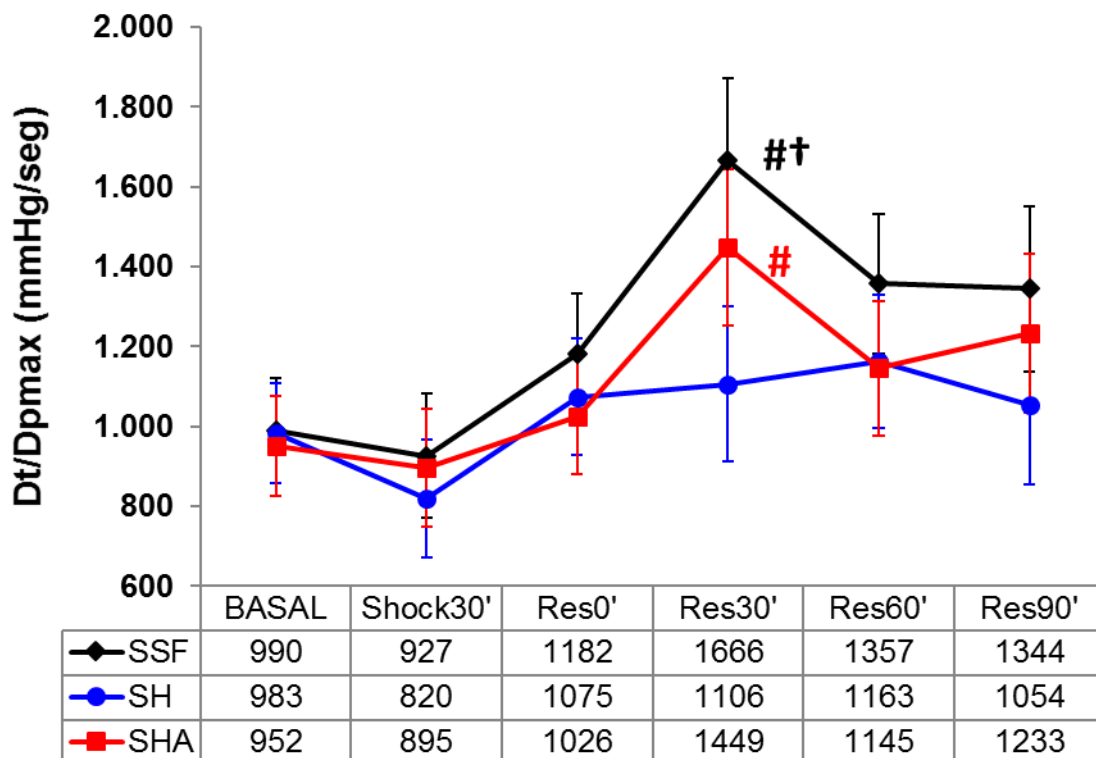
Fig. 17 Evolución del índice de agua extravascular pulmonar (ELWI) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

Fig. 18 Evolución de la contractilidad (Dt/Dpmax) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

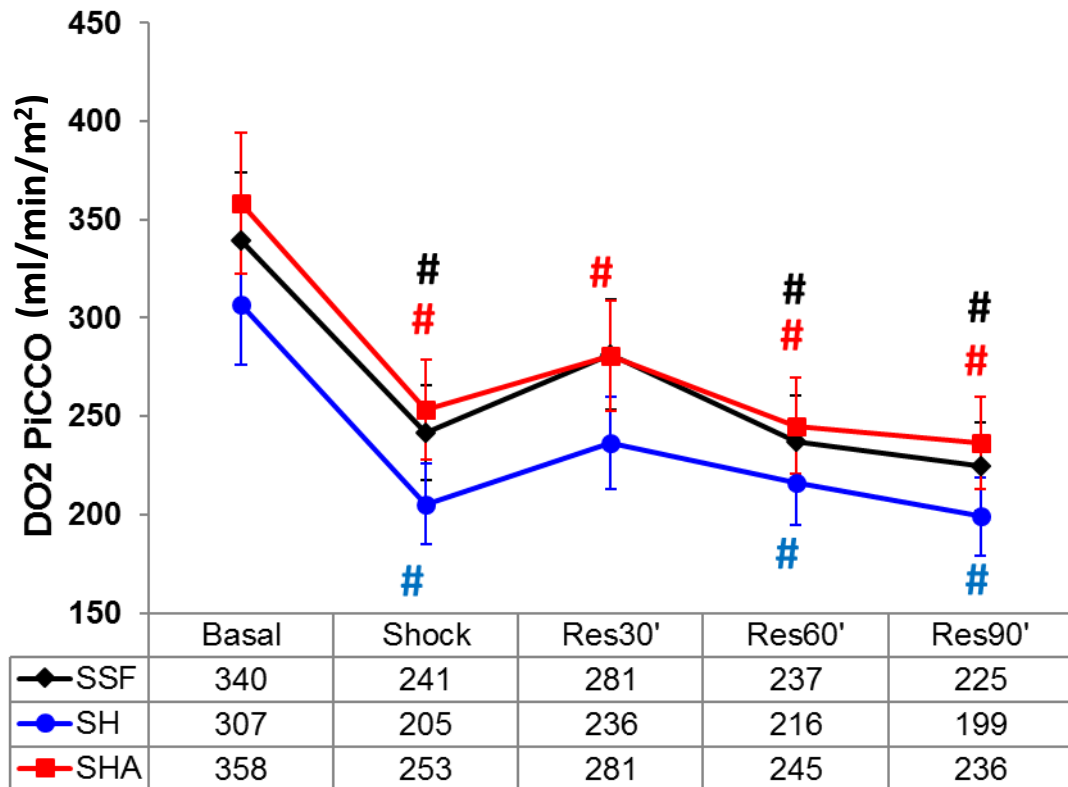
3.3.EFECTOS SOBRE LA GASOMETRÍA, EL TRANSPORTE Y EL CONSUMO DE OXÍGENO

La evolución de los parámetros relacionados con el transporte del O₂ se expone en las tablas 21 y 22.

Tras la infusión tanto el CaO₂ como el CvO₂ (tabla 21) se mantuvieron por debajo de los valores basales sin observarse diferencias entre los grupos de tratamiento. El IEO₂ (figura 20) disminuyó hasta valores similares a los basales al finalizar la infusión excepto en el grupo tratado con SSF. A los 30 y 60 minutos tras la expansión el grupo tratado con SHA presentó valores de IEO₂ significativamente menores que el grupo tratado con SSF. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos respecto al DO₂, que permaneció disminuido tras la infusión comparado con los valores basales (figura 19).

Los parámetros de consumo de oxígeno, producción de CO₂, consumo calórico, y cociente respiratorio se mantuvieron estables, sin existir diferencias entre los grupos terapéuticos (tabla 22).

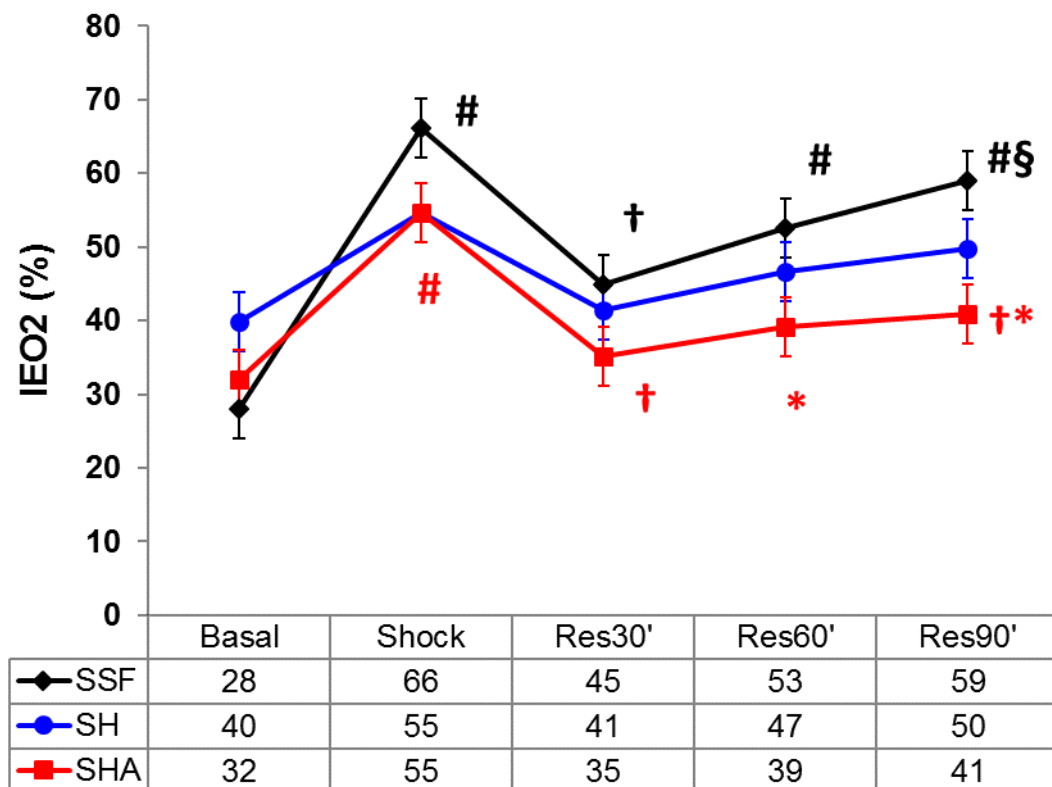
Fig. 19 Evolución del transporte de oxígeno (DO₂) mediante termodilución transpulmonar (PiCCO) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

Fig. 20 Evolución del índice de extracción de oxígeno (IEO₂) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

Tabla 21. Evolución de los parámetros de contenido arterial y venoso de oxígeno durante el experimento teniendo en cuenta los grupos de tratamiento.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
CaO₂ (ml/100)	Global	774 (37)	821 (31)	544 (27) ^{a, b}	563 (30) ^{a, b}	557 (27) ^{a, b}
	SSF	826 (63)	831 (52)	597 (45) ^{a, b}	636 (48) ^{a, b}	605 (45) ^{a, b}
	SH	711 (66)	751 (54)	502(47) ^{a, b}	546 (51) ^{a, b}	560 (47) ^{a, b}
	SHA	778 (66)	880 (54)	527 (47) ^{a, b}	499 (51) ^{a, b}	502 (47) ^{a, b}
CvO₂ (ml/100)	Global	524 (33)	340 (24) ^a	319 (21) ^a	296 (18) ^a	272 (16) ^{a, b}
	SSF	596 (57)	276 (42) ^a	327 (35) ^a	302 (31) ^a	236 (28) ^a
	SH	442 (60)	344 (44)	293 (37)	291 (33)	280 (29)
	SHA	533 (57)	401 (42)	338 (35) ^a	294 (31) ^a	300 (28) ^a
Ca-vO₂ (ml/100)	Global	247 (16)	479 (27) ^a	219 (17) ^b	261 (18) ^b	282 (21) ^{b, e}
	SSF	229 (27)	555 (46)	269 (30) ^b	333 (30) ^{a, b}	368 (35) ^{a, b, e}
	SH	269 (28)	407 (48)	208 (31) ^b	254 (32) ^b	280 (37) ^b
	SHA	244 (28)	474 (48) ^a	178 (31) ^b	194 (32) ^{b, c}	198 (37) ^{b, c}

Basal: mediciones antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: mediciones al inicio de la infusión; *Res30'*: mediciones al final de la infusión; *Res60'*: mediciones a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: mediciones a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *CaO₂*: contenido arterial de oxígeno; *CvO₂*: contenido venoso de oxígeno; *Ca-vO₂*: diferencia venoarterial de oxígeno. (a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0,05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 22. Evolución de los parámetros de consumo de oxígeno, producción de CO₂, cociente respiratorio y requerimiento energético durante el experimento teniendo en cuenta los grupos de tratamiento.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
VO₂ (ml/Kg/min)	Global	6,5 (0,1)	5,9 (0,1)	6,2 (0,1)	7,1(0,1)	6,6 (0,1)
	SSF	6,5 (0,1)	6,1 (0,1)	6,3 (0,1)	7,0 (0,1)	7,0 (0,1)
	SH	7,0 (0,1)	5,9 (0,1)	6,3 (0,1)	7,1 (0,1)	6,0 (0,1)
	SHA	5,9 (0,1)	5,7 (0,1)	6,4 (0,1)	7,1 (0,1)	7,0 (0,1)
VCO₂ (ml/Kg/min)	Global	3,4 0,0)	2,8 0,0)	3,2 0,0)	3,6 0,0)	3,1 (0,0)
	SSF	4,0 (0,0)	2,8 (0,0)	3,3 (0,0)	3,2 (0,0)	3,1 (0,0)
	SH	3,2 (0,0)	2,8 (0,0)	3,3 (0,0)	4,0 (0,0)	3,3 (0,0)
	SHA	3,3 (0,0)	2,9 (0,0)	3,4 (0,0)	4,0 (0,0)	3,3 (0,0)
CR	Global	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)
	SSF	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)
	SH	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)
	SHA	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,4 (0,1)
EE (kJ/24h)	Global	386 (45)	385 (38)	401 (29)	415 (36)	421 (39)
	SSF	380 (34)	371 (26)	357 (22)	345 (26)	356 (26)
	SH	374 (42)	371 (33)	407 (28)	418 (32)	427 (33)
	SHA	403 (56)	401 (43)	435 (36)	450 (42)	470 (44)

Basal: mediciones antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: mediciones al inicio de la infusión; *Res30'*: mediciones al final de la infusión; *Res60'*: mediciones a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: mediciones a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *VO₂*: consumo de oxígeno; *VCO₂*: producción de dióxido de carbono; *CR*: cociente respiratorio. *EE*: consumo de energía estimado diario; (a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0,05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

3.4. EFECTOS SOBRE LA PERFUSIÓN

Perfusión sistémica

La $SvcO_2$ aumentó al finalizar la expansión hasta valores próximos a la situación basal en todos los grupos (figura 21). Después se observó una disminución progresiva, que fue mayor en los animales que recibieron SSF y SH. A los 60 minutos de finalizar la infusión únicamente los animales tratados con SH y SHA presentaron valores similares a los basales. La $SvcO_2$ del grupo tratado con SHA fue significativamente mayor que la del grupo tratado con SSF (SHA: 58,4 % frente a SSF: 40,8 %, $p=0,009$, pero no que la del SH: 48,0 % $p=0,570$).

Los valores de lactato arterial presentaron diferencias respecto a los valores basales, pero sólo fueron significativas en el grupo tratado con SSF (figura 22). En un 82% de los animales tratados con SHA el lactato disminuyó tras la infusión, frente a un 72% de los tratados con SSF y 63% con SH. El aclaramiento de lactato medio 60 minutos después de completar la expansión de volumen fue mayor en los grupos tratados con SH (35,3 %), y SHA (39,2 %) que en el del SSF (15,6 %) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,295$).

El EB arterial aumentó levemente en el grupo tratado con SSF, y continuo disminuyendo en los otros grupos tras la infusión, sin observarse diferencias entre ellos ni alcanzar los valores basales (tabla 23). No se observaron otros cambios en el pH arterial ni en el bicarbonato, que tampoco alcanzó valores comparables a los basales (tabla 23). En los tres grupos terapéuticos se

observó un descenso progresivo en la $DvaCO_2$ después de la expansión de volumen hasta alcanzar los valores basales, excepto para el grupo tratado con SSF (tabla 24). La concentración de potasio disminuyó inmediatamente tras la infusión a los valores basales y aumentó a los 30 minutos de finalizar la infusión en todos los grupos (tabla 27).

Oxigenación cerebral

Al igual que lo observado con la $SvcO_2$, los valores de SjO_2 aumentaron tras la infusión hasta niveles similares a los basales, y descendieron posteriormente (tabla 24). Los valores de oximetría cerebral no mostraron cambios significativos (figura 24).

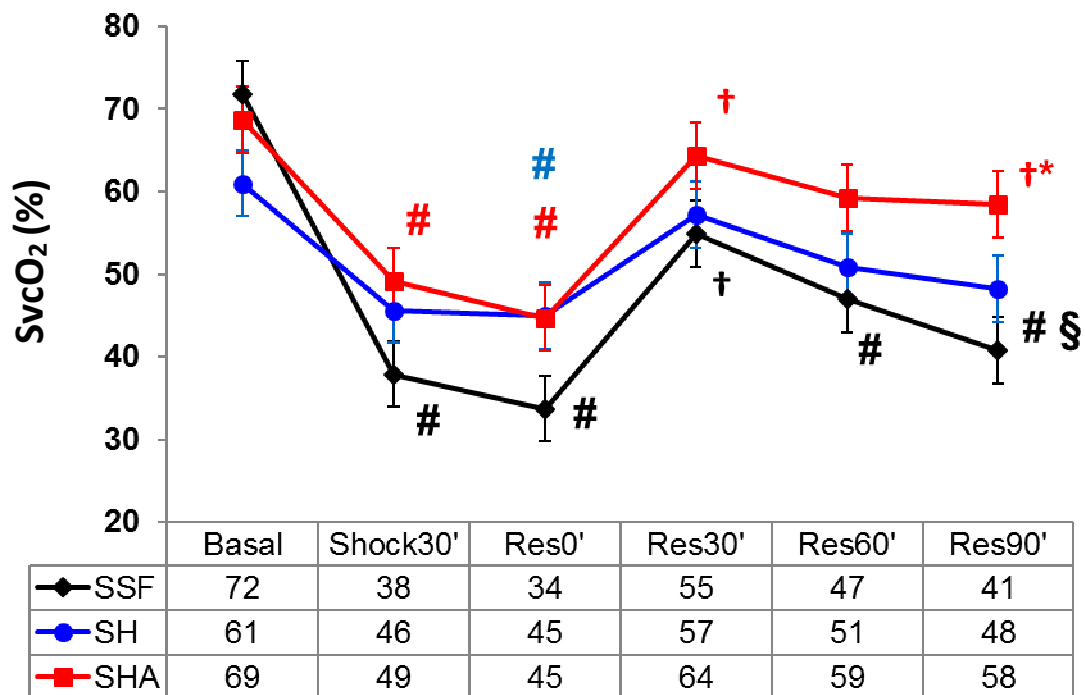
Perfusión esplácnica

Los valores de pHi y $DgaCO_2$ no se modificaron con la infusión de fluidos (figura 23 y tabla 24). En el grupo tratado con SSF los valores de perfusión esplácnica continuaron siendo inferiores a los de los grupos tratados con soluciones hipertónicas, con valores inferiores de pHi y mayores de la $DgaCO_2$. A partir del final de infusión del fluido y durante la observación posterior sólo se observó una tendencia a aumentar estos valores en el grupo tratado con SSF.

Perfusión tisular

La comparación de los valores de saturación tisular por grupo y localización de los sensores de oximetría esplácnica (subhepática, vesical y renal) en la tabla 25. El grupo tratado con albúmina hipertónica presentó valores de oximetría vesical más altos que los otros dos grupos a los 30 y 60 minutos de la infusión, pero el escaso número de observaciones en cada localización impide realizar comparaciones estadísticas.

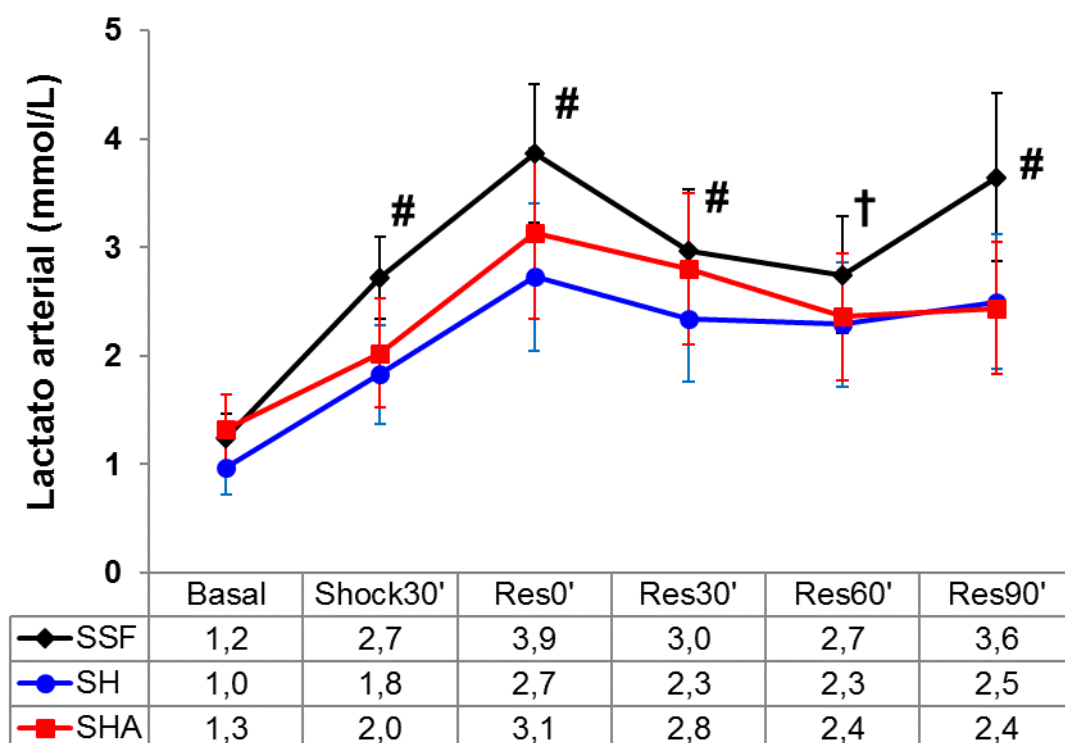
Fig. 21 Evolución de la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

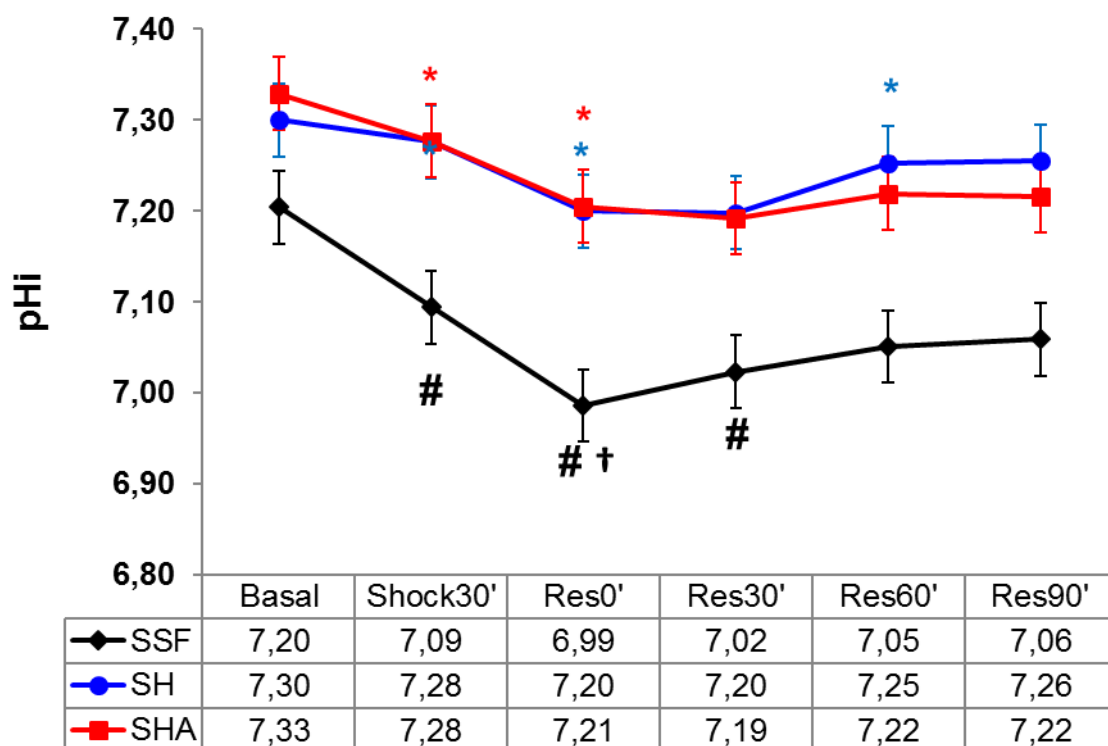
Fig. 22 Evolución del lactato arterial a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

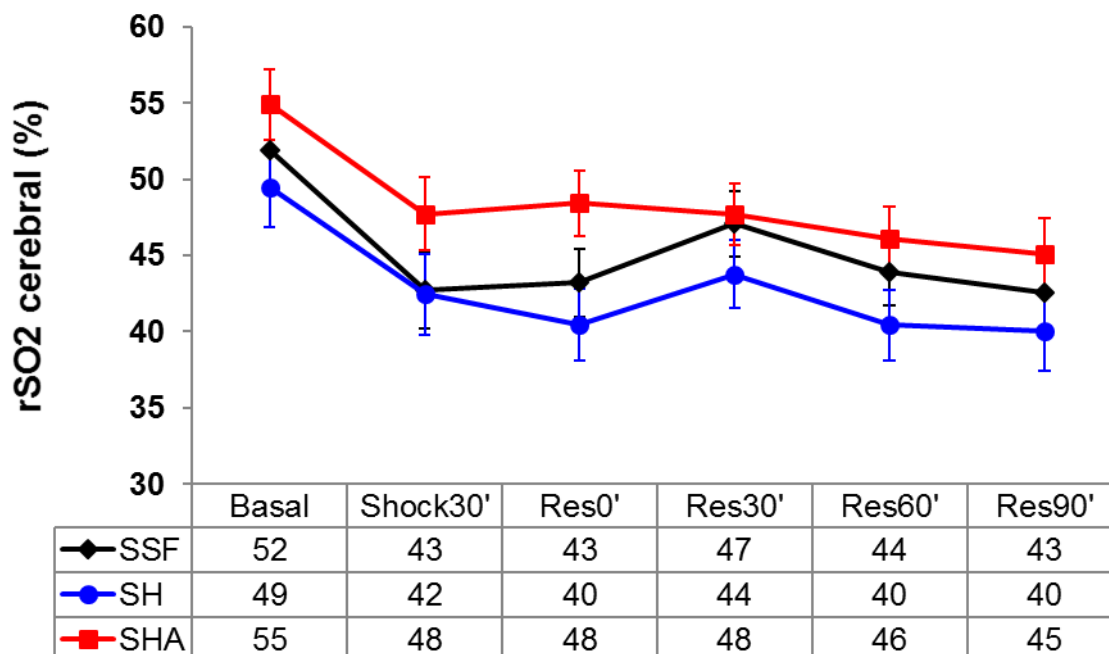
Fig. 23 Evolución del pH intramucoso gástrico (pHi) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

Fig. 24 Evolución de la saturación tisular cerebral de oxígeno (rSO₂) a lo largo del experimento.



(SSF) Suero salino fisiológico; (SH) Suero salino hipertónico 3%; (SHA) Albúmina 5% hipertónica 3%. *Basal*: mediciones al inicio del experimento; *Shock 30'*: al final de la hemorragia; *Res0'*: tras 30 minutos de estabilización, antes de iniciar la infusión de líquidos; *Res30'*: al terminar de la infusión de líquidos; *Res60'*: 30 minutos tras terminar la infusión; *Res90'*: 60 minutos tras terminar la infusión.

(#) $P < 0,05$ respecto al valor basal; (†) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la hemorragia; (*) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SSF en el mismo momento; (‡) $P < 0,05$ respecto al valor del grupo SH en el mismo momento; (§) $P < 0,05$ respecto al valor al final de la infusión.

Tabla 23. Evolución de los parámetros gasométricos relacionados con la perfusión sistémica durante el experimento, teniendo en cuenta el grupo de tratamiento.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
pH arterial	Global	7,44 (0,01)	7,37 (0,01) ^{a, b}	7,36 (0,01) ^a	7,39 (0,01) ^c	7,38 (0,01) ^a
	SSF	7,43 (0,02)	7,34 (0,02) ^a	7,34 (0,0)	7,38 (0,06)	7,36 (0,05)
	SH	7,44 (0,01)	7,37 (0,01) ^b	7,37 (0,0)	7,38 (0,09)	7,37 (0,08)
	SHA	7,45 (0,01)	7,39 (0,02)	7,38 (0,0)	7,41 (0,09)	7,41 (0,06)
HCO₃ arterial (mmol/L)	Global	29,0 (0,2)	25,1 (0,6) ^{a, b}	24,6 (0,5) ^{a, b}	25,5 (0,5) ^{a, b, e}	24,8 (0,6) ^{a, b}
	SSF	28,9 (0,4)	23,6 (0,9) ^{a, b}	23,7 (0,8) ^{a, b}	24,3 (0,7) ^a	23,6 (0,9) ^a
	SH	28,8 (0,4)	25,9 (0,8) ^{a, b}	25,1 (0,8) ^{a, b}	25,6 (0,7) ^{a, b}	25,1 (0,9) ^{a, b}
	SHA	29,6 (0,4)	26,2 (0,8) ^a	25,1 (0,8) ^{a, b}	26,6 (0,7) ^{a, b, e}	26,4 (0,9) ^a
EB arterial (mmol/L)	Global	5,5 (0,4)	0,2 (0,8) ^{a, b}	-0,2 (0,7) ^{a, b}	0,9 (0,7) ^{a, b, e}	0,0 (0,9) ^{a, b}
	SSF	5,6 (2,0)	-1,9 (3,1) ^a	-1,6 (1,1) ^{a, b}	-0,8 (2,5) ^a	-1,8 (4,0) ^a
	SH	5,3 (2,2)	1,1 (4,7) ^a	0,4 (1,1) ^{a, b}	1,1 (7,4) ^a	1,1 (3,6) ^a
	SHA	5,9 (2,3)	1,7 (5,2) ^a	0,5 (1,1) ^{a, b}	2,3 (5,0) ^e	2,4 (4,8)

Basal: mediciones antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: mediciones al inicio de la infusión; *Res30'*: mediciones al final de la infusión; *Res60'*: mediciones a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: mediciones a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *HCO₃*: bicarbonato; *EB*: exceso de bases;

(a) $p < 0,05$ respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) $p < 0,05$ respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) $p < 0,05$ respecto al grupo SSF. (d) $p < 0,05$ respecto al grupo SH. (e) $p < 0,05$ respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 24. Evolución de otros parámetros relacionados con la perfusión durante el experimento, teniendo en cuenta el grupo de tratamiento.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
SjO₂ (%)	Global	69,3 (2,7)	42,8 (3,3) ^a	59,4 (3,2) ^b	51,2 (2,9) ^{a, e}	50,2 (3,4) ^{a, e}
	SSF	65,3 (17,2)	39,2 (15,6) ^a	57,6 (5,3)	47,0 (12,8)	46,4 (15,3) ^a
	SH	70,4 (14,8)	42,7 (18,2) ^a	57,5 (4,8)	48,1 (15,3) ^a	48,6 (20,3) ^a
	SHA	70,0 (11,7)	50,0 (19,6) ^a	64,7 (5,6)	57,0 (13,1)	53,1 (16,2)
DgaCO₂ (mmHg)	Global	20,0 (3,3)	33,4 (6,3)	31,6 (5,9)	29,3 (6,3)	27,7 (6,8)
	SSF	30,1 (5,7)	62,3 (9,6) ^a	57,6 (9,8)	55,8 (10,3)	50,5 (11,2)
	SH	16,1 (5,4)	25,2 (9,1) ^c	26,7 (9,2) ^c	23,1 (9,7)	21,7 (10,6)
	SHA	13,6 (5,1)	22,8 (8,6) ^c	25,3 (8,7) ^c	24,3 (9,2)	24,1 (10,0)
DvaCO₂ (mmHg)	Global	7,9 (0,6)	14,8 (1,0) ^a	9,5 (0,9)	9,8 (0,7)	9,0 (0,8)
	SSF	6,6 (1,0)	16,2 (1,8) ^a	10,0 (1,7) ^b	12,3 (1,1) ^a	9,9 (1,4) ^b
	SH	8,9 (1,0)	14,4 (1,8)	10,6 (1,7)	8,8 (1,0) ^b	9,5 (1,4)
	SHA	8,2 (1,1)	13,7 (1,9)	7,6 (1,7) ^b	8,3 (1,2)	7,7 (1,5) ^b

Basal: mediciones antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: mediciones al inicio de la infusión; *Res30'*: mediciones al final de la infusión; *Res60'*: mediciones a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: mediciones a los 60 minutos de finalizar la infusión; : suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *SjO₂*: saturación de oxígeno de la sangre del bulbo de la yugular; *DgaCO₂*: diferencia gástricoarterial de pCO₂; *DvaCO₂*: diferencia venoarterial de pCO₂;

(a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0.05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 25. Evolución de los parámetros de oximetría cerebral y tisular durante el experimento, teniendo en cuenta el grupo de tratamiento.

Parámetro	Grupo	n	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
			Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
rSO₂ hepático (%)	Global	12	62,1 (1,8)	53,4 (1,3) ^a	58,1 (0,9)	56,8 (1,1)	57,0 (1,0)
	SSF	2	64,0 (4,6)	53,5 (3,1)	60,5 (2,2)	59,0 (2,7)	59,0 (2,3)
	SH	4	61,5 (3,2)	55,2 (2,2)	58,2 (1,5)	55,5 (1,9)	58,0 (1,6)
	SHA	6	61,3 (2,6)	52,6 (1,7)	57,3 (1,2)	57,3 (1,5)	56,0 (1,3)
rSO₂ renal (%)	Global	6	58,2 (1,9)	52,8 (1,9)	55,0 (2,0)	55,2 (1,8)	55,8 (2,0)
	SSF	4	57,5 (2,3)	51,0 (1,0)	53,5 (1,8)	53,7 (1,4)	54,2 (1,7)
	SH	1	61,0 (4,7)	60,0 (2,1)	61,0 (3,6)	61,0 (2,9)	62,0 (3,5)
	SHA	1	66,0 (4,7)	63,0 (2,1) ^c	67,0 (3,6)	65,0 (2,9)	64,0 (3,5)
rSO₂ vesical (%)	Global	12	54,1 (3,5)	48,8 (3,8)	54,4 (3,5)	52,1 (3,6)	50,3 (3,6)
	SSF	3	61,0 (5,8)	52,6 (5,9)	60,0 (4,7)	58,3 (4,1)	55,3 (4,5)
	SH	5	55,0 (4,5)	54,4 (4,6)	58,2 (3,7)	57,2 (3,1)	56,0 (3,5)
	SHA	4	49,0 (5,0)	41,2 (5,1)	44,5 (4,1)	39,5 (3,5) ^{c, d}	39,2 (3,9) ^d

Basal: mediciones antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: mediciones al inicio de la infusión; *Res30'*: mediciones al final de la infusión; *Res60'*: mediciones a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: mediciones a los 60 minutos de finalizar la infusión;

n: número de sujetos incluidos; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%;

rSO₂: saturación tisular estimada mediante espectroscopia cercana al infrarrojo;

(a) $p < 0,05$ respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) $p < 0,05$ respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) $p < 0,05$ respecto al grupo SSF. (d) $p < 0,05$ respecto al grupo SH. (e) $p < 0,05$ respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo. El número de sujetos incluidos en algunos grupos es muy bajo lo que no permite realizar comparaciones estadísticas fiables.

3.5. EFECTOS SOBRE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Función hepática y renal (tabla 26)

Algunos parámetros (ALT, AST y urea) presentaron cambios estadísticamente significativos pero clínicamente irrelevantes, permaneciendo dentro de los límites de la normalidad

Electrolitos (tabla 27)

La concentración de sodio aumentó al finalizar la infusión de los fluidos hipertónicos (SH y SHA). Las concentraciones máximas de sodio variaron entre 141 y 144 mmol/L en el grupo SSF, entre 150 y 152 mmol/L en el grupo de SH, y entre 153 y 154 mmol/L en el grupo SHA. Los valores séricos de sodio y cloro fueron significativamente inferiores en el grupo tratado con SSF que en los otros grupos hasta el final del experimento. El cloro aumentó inmediatamente tras la infusión y permaneció elevado en los tres grupos durante los 60 minutos posteriores.

Por otra parte, el grupo SHA presentó mayor concentración de albúmina y de calcio total que los otros dos.

Troponina (tabla 28)

Los valores de troponina se elevaron ligeramente tras la hemorragia en el grupo de SSF, y permanecieron elevados durante toda la evolución del experimento. En los otros grupos no existieron cambios significativos.

Concentración de hemoglobina (tabla 29)

La concentración de hemoglobina y el valor del hematocrito disminuyeron al final de la infusión, permaneciendo por debajo de los valores basales, sin observarse diferencias entre los grupos de tratamiento.

Coagulación (tabla 29)

Los valores de fibrinógeno disminuyeron moderadamente tras la hemorragia en todos los grupos, permaneciendo disminuidos hasta el final del experimento. Los valores de INR presentaron cambios mínimos que, aun siendo estadísticamente significativos, carecieron de relevancia clínica. En el resto de parámetros no se observaron cambios.

3.6. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA EXPANSIÓN

En resumen:

- Los parámetros macrohemodinámicos se recuperaron transitoriamente tras la infusión de los fluidos hasta valores similares a los basales, observando un descenso posterior de los parámetros de volemia en el grupo tratado con SSF. El grupo tratado con albúmina hipertónica presentó unos parámetros de volemia más elevados que los otros grupos.
- Los parámetros de perfusión se recuperaron parcialmente con la expansión, sin alcanzar los valores basales. No se observaron cambios en la oximetría cerebral.
- La concentración de sodio sérico aumentó más en los grupos que recibieron sueros hipertónicos. En todos los grupos aumentó la concentración sérica de cloro tras la infusión, sin observarse acidosis metabólica. La concentración de albúmina aumentó más en el grupo SHA de acuerdo al tratamiento recibido.

Tabla 26. Evolución de los parámetros de función renal y hepática.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
ALT (UI/L)	Global	28 (1)	25 (1) ^a	21 (1,7) ^b	23 (2,3) ^a	23 (2,6)
	SSF	28 (2)	24 (2) ^a	23 (2) ^a	26 (3)	28 (4,5)
	SH	28 (2)	27 (2)	23 (3) ^a	25 (4)	24 (4,8)
	SHA	27 (2)	25 (2)	17 (2) ^{a, b}	18 (3) ^a	19 (4,5)
AST (UI/L)	Global	36 (6)	37 (8)	48 (13)	65 (22)	70 (25)
	SSF	29 (11)	30 (13)	53 (23)	91 (37)	102 (43)
	SH	31 (12,5)	29 (15)	55 (26)	67 (41)	72 (48)
	SHA	48 (11,5)	51 (13)	36 (23)	37 (37)	37 (43)
Creatinina (mg/dl)	Global	0,4 (0,0)	0,4 (0,1)	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)
	SSF	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)
	SH	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)
	SHA	0,4 (0,0)	0,5 (0,0)	0,5 (0,0)	0,5 (0,0)	0,5 (0,0)
Urea (mg/dl)	Global	31 (1,7)	34 (1,8) ^a	35 (1,7) ^a	37 (1,7) ^{a, e}	38 (1,8) ^{a, e}
	SSF	31 (2,8)	35 (3,1) ^a	35 (2,7) ^a	36 (2,8) ^{a, e}	38 (2,9) ^{a, e}
	SH	32 (3,3)	35 (3,2) ^a	38 (3,3) ^a	39 (3,1) ^{a, b, e}	41 (3,4) ^{a, e}
	SHA	29 (3,0)	34 (3,2) ^a	35 (3,0) ^a	36 (3,1) ^{a, b, e}	36 (3,1) ^a

Basal: antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: al inicio de la infusión; *Res30'*: al final de la infusión; *Res60'*: a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *ALT*: de alanino-aminotransferasa; *AST*: aspartato aminotransferasa;

(a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0,05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 27. Evolución de los electrolitos y la albúmina.

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res30'	Res60'	Res90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Na (mmol/L)	Global	138 (0,5)	137 (0,6)	144 (1,0) ^{a, b}	143 (0,9) ^{a, b}	143 (0,9) ^{a, b}
	SSF	137 (2)	136 (2)	139 (1) ^b	138 (2)	138 (2)
	SH	137 (4)	137 (4)	148 (1) ^{b, c}	146 (4) ^{a, b, c}	146 (3) ^{a, b, c}
	SHA	139 (3)	139 (3)	148 (1) ^{b, c}	147 (4) ^{a, b, c}	147 (4) ^{a, b, c}
K (mmol/L)	Global	4,2 (0,1)	4,8 (0,1) ^a	4,0 (0,1) ^b	4,4 (0,1) ^b	4,7 (0,2)
	SSF	4,2 (0,1)	4,8 (0,2) ^a	4,0 (0,1) ^b	4,5 (0,1) ^e	5,1 (0,3) ^{a, e}
	SH	4,1 (0,1)	4,7 (0,2) ^a	3,9 (0,1) ^b	4,3 (0,1) ^e	4,5 (0,3)
	SHA	4,4 (0,1)	4,9 (0,2) ^a	4,2 (0,1) ^b	4,5 (0,1) ^e	4,6 (0,3)
Cl (mmol/L)	Global	100 (0,6)	100 (0,6)	111 (1,1) ^{a, b}	109 (1,0) ^{a, b, e}	109 (1,0) ^{a, b, e}
	SSF	100 (3)	100 (3)	104 (1,2) ^{a, b}	105 (2) ^{a, b}	104 (3) ^{a, b}
	SH	100 (2)	101 (3)	115 (1,2) ^{a, b, c}	113 (3) ^{a, b, c}	113 (3) ^{a, b, c}
	SHA	101 (3)	101 (3)	112 (1,2) ^{a, b, c}	112 (4) ^{a, b, c}	112 (4) ^{a, b, c}
Albúmina (g/dl)	Global	3,7 (0,1)	3,4 (0,1) ^a	2,9 (0,0) ^{a, b}	3,0 (0,1) ^{a, b, e}	3,1 (0,1) ^{a, b, e}
	SSF	3,7 (0,3)	3,4 (0,3) ^a	2,7 (0,1) ^{a, b}	2,9 (0,3) ^{a, b}	2,9 (0,3) ^{a, b}
	SH	3,7 (0,3)	3,3 (0,3) ^a	2,8 (0,1) ^{a, b}	2,9 (0,5) ^{a, b}	2,9 (0,3) ^{a, b}
	SHA	3,8 (0,2)	3,5 (0,2) ^a	3,3 (0,1) ^{a, b, c, d}	3,4 (0,2) ^{a, b, c, d}	3,4 (0,2) ^{a, b, c, d}

Basal: antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: al inicio de la infusión; *Res30'*: al final de la infusión; *Res60'*: a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%;

Na: sodio; *K*: potasio *Cl*: cloro;

(a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0,05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 28. Evolución de la troponina.

Parámetro	Grupo	Basal	Shock	Res30'	Res60'	Res90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Troponina (ng/dl)	Global	0,02 (0,01)	0,06 (0,02)	0,07 (0,02) ^a	0,07 (0,02) ^a	0,07 (0,01) ^a
	SSF	0,04 (0,05)	0,07 (0,09)	0,11 (0,02) ^a	0,12 (0,13) ^a	0,12 (0,09) ^a
	SH	0,03 (0,03)	0,04 (0,04)	0,06 (0,02)	0,07 (0,07)	0,07 (0,07)
	SHA	0,02 (0,02)	0,05 (0,09)	0,05 (0,02)	0,06 (0,05)	0,05 (0,05)

Basal: antes de iniciar la hemorragia; *Res0':* al inicio de la infusión; *Res30':* al final de la infusión; *Res60':* a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90':* a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF:* suero salino fisiológico; *SH:* suero salino hipertónico 3%; *SHA:* salino hipertónico 3%, albúmina 5%;

(a) $p < 0,05$ respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) $p < 0,05$ respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) $p < 0,05$ respecto al grupo SSF. (d) $p < 0,05$ respecto al grupo SH. (e) $p < 0,05$ respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

Tabla 29. Evolución del hemograma y la coagulación

Parámetro	Grupo	Basal	Res 0'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Hb (g/dl)	Global	5,7 (0,3)	6,1 (0,2)	3,9 (0,2) ^{a, b}	4,2 (0,2) ^{a, b}	4,1 (0,2) ^{a, b}
	SSF	6,1 (0,4)	6,2 (0,3) ^a	4,4 (0,3) ^{a, b}	4,8 (0,3) ^{a, b}	4,5 (0,3) ^{a, b}
	SH	5,3 (0,4)	5,6 (0,4)	3,7 (0,3) ^{a, b}	4,1 (0,3) ^{a, b}	4,2 (0,3) ^{a, b}
	SHA	5,7 (0,4)	6,5 (0,3)	3,8 (0,3) ^{a, b}	3,6 (0,3) ^{a, b}	3,7 (0,3) ^{a, b}
Plaquetas (10 ⁹ /L)	Global	604.166 (43.774)	529.033 (35.380) ^a	453.000 (30.924) ^b	507.733 (60.651)	469.233 (33.715) ^{a, b}
	SSF	669.100 (77.072)	564.700 (62.625) ^a	491.300 (53.920) ^a	620.100 (105.291)	524.900 (57.775) ^a
	SH	571.100 (77.072)	534.700 (62.625)	469.200 (53.920)	481.300 (105.291)	486.800 (57.775)
	SHA	572.300 (77.072)	487.700 (62.625) ^a	398.500 (53.920) ^{a, b}	421.800 (105.291)	396.000 (57.775) ^a
Fibrinógeno (mg/dl)	Global	673 (19)	616 (17) ^a	490 (15,1) ^{a, b}	506 (16) ^{a, b}	516 (16) ^{a, b}
	SSF	670 (30)	613 (27) ^a	518 (21) ^{a, b}	528 (25) ^{a, b}	529 (25) ^{a, b}
	SH	654 (30)	614 (27) ^a	497 (21) ^{a, b}	515 (25) ^{a, b}	534 (25) ^{a, b}
	SHA	684 (30)	621 (27) ^a	465 (21) ^{a, b}	473 (25) ^{a, b}	486 (25) ^{a, b}
INR	Global	0,9 (0,0)	0,9 (0,0)	1,0 (0,0) ^{a, b}	1,0 (0,0) ^{a, b}	1,0 (0,0) ^{a, b}
	SSF	0,9 (0,0)	0,8 (0,0) ^a	0,9 (0,0) ^{a, b}	0,9 (0,0) ^{a, b}	0,9 (0,0) ^{a, b}
	SH	0,9 (0,0)	0,9 (0,0) ^a	1,0 (0,0) ^a	0,9 (0,0) ^a	1,0 (0,0) ^a
	SHA	0,9 (0,0)	0,9 (0,0) ^a	0,9 (0,0) ^{a, b}	1,0 (0,0) ^{a, b}	0,9 (0,0) ^{a, b}

Basal: antes de iniciar la hemorragia; *Res0'*: al inicio de la infusión; *Res30'*: al final de la infusión; *Res60'*: a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res90'*: a los 60 minutos de finalizar la infusión; *SSF*: suero salino fisiológico; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%; *SH*: suero salino hipertónico 3%; *SHA*: salino hipertónico 3%, albúmina 5%;

Hb: concentración de hemoglobina; *INR*: razón normalizada internacional;

(a) p<0,05 respecto a la situación basal, dentro del mismo grupo. (b) p<0,05 respecto al final de la hemorragia, dentro del mismo grupo. (c) p<0,05 respecto al grupo SSF. (d) p<0,05 respecto al grupo SH. (e) p<0,05 respecto al final de la infusión, dentro del mismo grupo.

4. CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA DE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE GASTO CARDIACO.

Se estudiaron 254 pares de mediciones simultáneas de GC en 34 animales (tabla 30 y figura 25). El IC medido mediante termodilución arterial pulmonar (Swan-Ganz) fue de $4,83 \pm 1,81$ L/min/m², y con termodilución transpulmonar (PiCCO) de $3,96 \pm 1,46$ L/min/m² ($p < 0,001$).

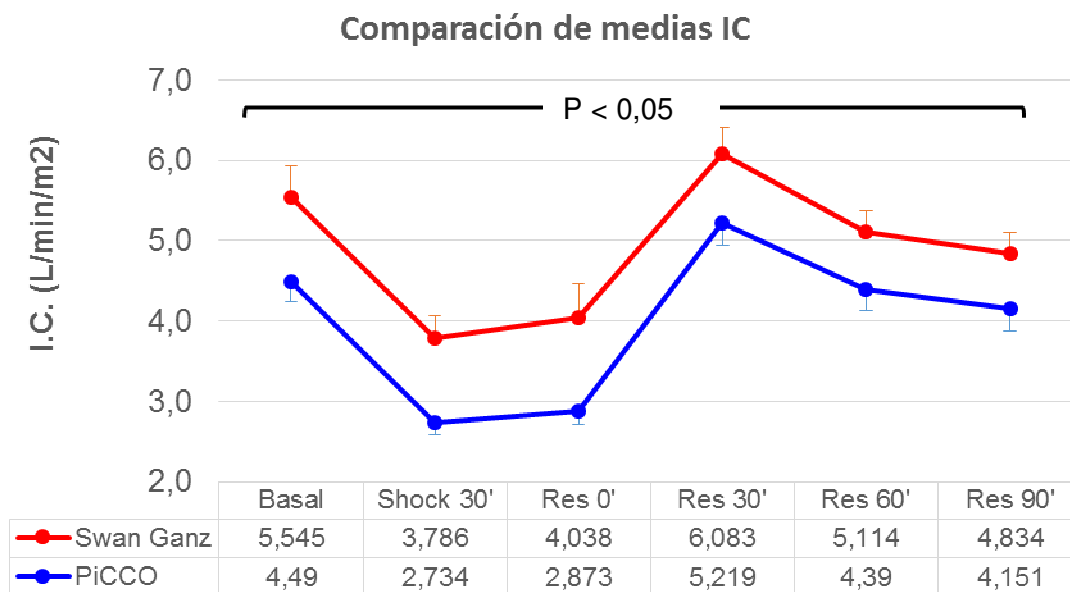
Únicamente 40 pares de mediciones se realizaron con inflado correcto del balón de enclavamiento del catéter de Swan Ganz. En estos casos el IC medido mediante termodilución arterial pulmonar fue de $4,61 \pm 1,51$ L/min/m², y con termodilución femoral de $4,22 \pm 1,23$ L/min/m² ($p = 0,003$).

Tabla 30. Comparación entre el IC medido por termodilución arterial pulmonar (Swan Ganz) y por termodilución transpulmonar (PiCCO).

Parámetro	n	Media	DS	%	p
IC Swan Ganz	260	4,83	1,81	-	-
IC PiCCO	265	3,96	1,46	-	-
Diferencia media	254	0,84	1,58	17,4	0,000
IC Swan Ganz con balón	40	4,61	1,51	-	-
IC PiCCO correspondiente	40	4,22	1,23	-	-
Diferencia media	40	0,39	0,78	8,4	0,003

IC Swan Ganz: índice cardiaco con termodilución arterial pulmonar; *IC PiCCO:* índice cardiaco con termodilución femoral; *n* número de pares analizados; *DS* Desviación estándar; % porcentaje respecto a la media del IC medido por la técnica de referencia, en este caso la termodilución arterial pulmonar.

Figura 25. Evolución de la media del IC medido por ambos métodos a lo largo del experimento. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas en todos los momentos.

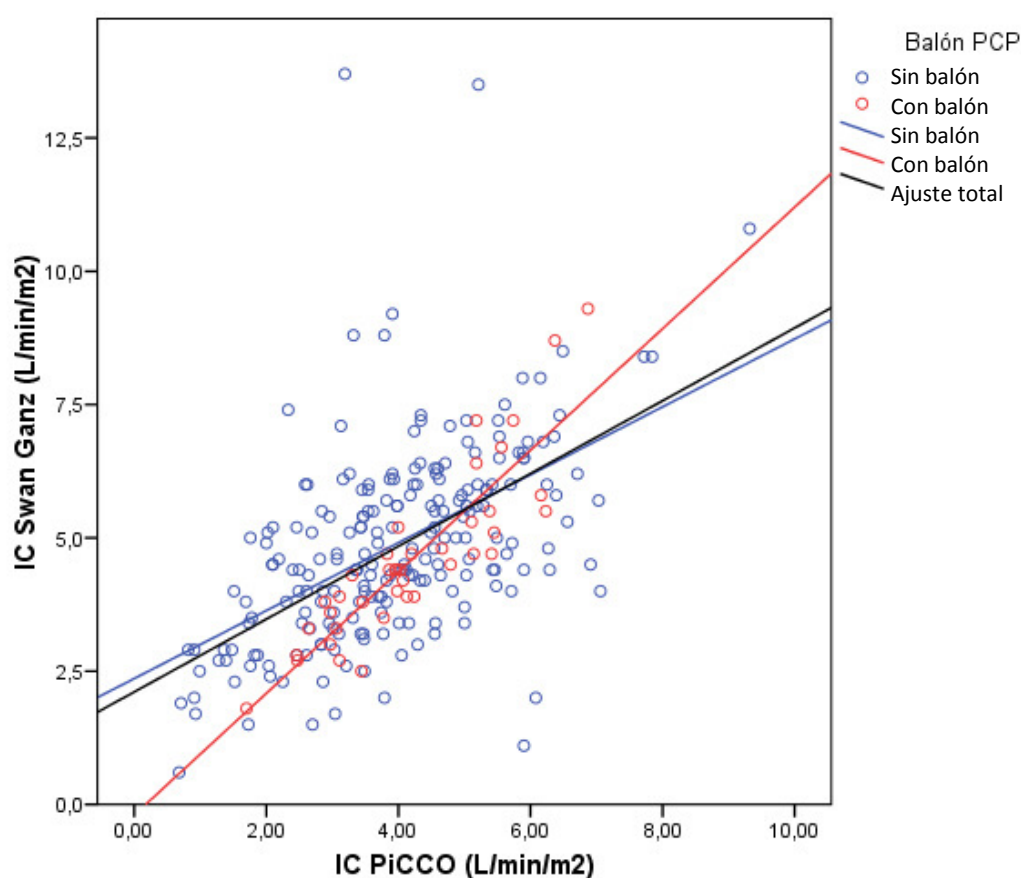


4.1. CORRELACIÓN

Existió una correlación moderada ($r = 0,556$; $p = 0,001$) entre ambos métodos. El coeficiente de correlación intraclase también fue moderado ($r^2 = 0,483$; $p < 0,001$). Las correlaciones fueron mayores al analizar únicamente los pares con posibilidad de inflar el balón ($r=0,877$; $p<0,001$), así como la correlación intraclase ($r^2=0,483$; $p=0,001$).

Figura 26. Gráfico de dispersión de los 254 pares de valores de índice cardiaco medidos mediante termodilución arterial pulmonar (*IC Swan Ganz*) y mediante termodilución transpulmonar (*IC PiCCO*).

La línea roja corresponde a la correlación lineal entre los pares de mediciones en los que el balón de enclavamiento del catéter de Swan Ganz estaba inflado (círculos rojos, n=40). La línea azul a los pares en los que no se pudo inflar el balón (círculos azules, n=214). La línea negra a la correlación lineal del total de pares.

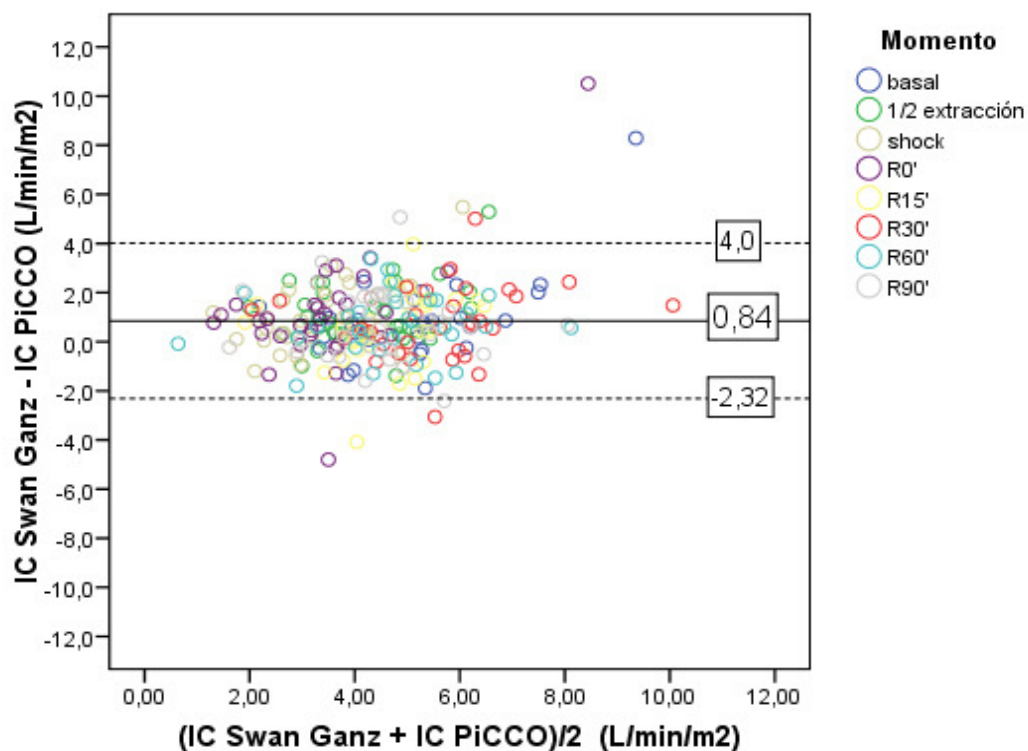


4.2. CONCORDANCIA

La diferencia media del IC entre ambos métodos fue de $0,84 \pm 1,58$ L/min/m² lo que supone un 17,4% de la media del IC medido mediante termodilución arterial pulmonar. Los límites de concordancia fueron de: -2,32 L/min/m² a 4,0 L/min/m² (-48%; 84%). El porcentaje de error fue de 65,4% (figura 27).

Figura 27. Representación gráfica de Bland Altman de los pares de mediciones de índice cardiaco.

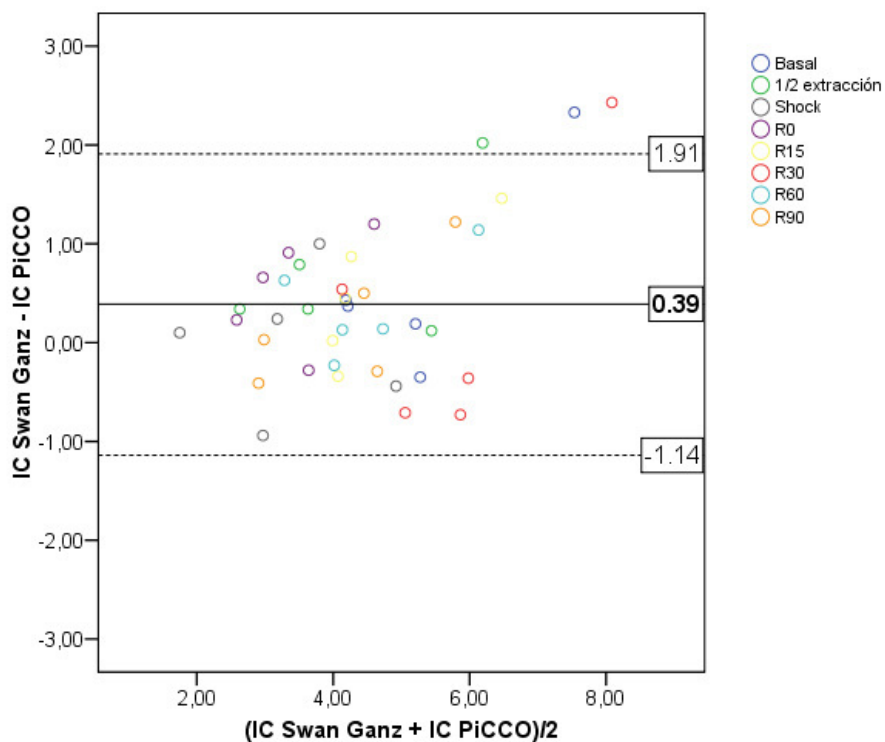
La línea continua representa la diferencia media entre las mediciones (sesgo), y las líneas discontinuas los límites de acuerdo superior e inferior.



Estas diferencias fueron menores cuando sólo se analizaron los pares en los que se pudo inflar el balón del catéter de Swan Ganz ($0,39 \pm 0,78$ L/min/m²; 8,4% de la media del IC medido mediante termodilución arterial pulmonar). Los

límites de concordancia fueron de: -1,14 L/min/m² a 1,91 L/min/m² (-24%; 41%) y el porcentaje de error de 33,8 % (figura 28).

Figura 28. Representación gráfica de Bland Altman de los pares de mediciones de índice cardiaco con el balón del catéter de Swan Ganz inflado. La línea continua representa la diferencia media entre las mediciones (sesgo), y las líneas discontinuas los límites de acuerdo superior e inferior.



El análisis ANOVA de las diferencias de medición entre cada método teniendo en cuenta el momento de medición tampoco mostró diferencias significativas (*sin balón* $p=0,869$; *con balón* $p=0,884$), indicando que las diferencias observadas entre los métodos son independientes del momento del estudio.

5. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERFUSIÓN Y HEMODINÁMICOS.

Las tablas 31 a 34 muestran la correlación entre los parámetros hemodinámicos, gasométricos y de perfusión.

5.1. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Las correlaciones se expresan en la tabla 31. La TAM y la presión de perfusión presentaron una buena correlación con el IC, y moderada con el IVS medido por termodilución transpulmonar y con el IRVS medido por termodilución arterial pulmonar. El IC medido por termodilución transpulmonar, presentó además una buena correlación con el GEDVI.

Los parámetros de volemia (IVS, GEDVI) tuvieron una buena correlación entre sí, y moderada con IRVS. Sin embargo, la VVS sólo presentó correlaciones bajas con la FC, PVC y con la TAM. La PVC no se correlacionó con ningún otro parámetro excepto lo descrito.

5.2. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERFUSIÓN Y HEMODINÁMICOS

Existió una correlación moderada entre la $SvcO_2$, los parámetros de volemia (IVS e GEDVI) y la FC. La $DvaCO_2$ presentó una correlación moderada con el IC y el IVS de ambos métodos de medición. El EB arterial y el lactato arterial presentaron una correlación baja con los parámetros hemodinámicos (tabla 32).

Tabla 31. Correlaciones entre los parámetros hemodinámicos.

		FC	TAM	PVC	P PERF	ICSG	IC PiCCO	IVS SG	IVS PiCCO	GEDVI	VVS	IRVS SG	IRVS PiCCO	ELWI PiCCO
FC	R		0,170	-0,096	0,195	0,096	0,102	-0,554	-0,510	-0,389	0,264	0,021	0,073	0,136
	P	.	0,005	0,115	0,001	0,121	0,097	0,000	0,000	0,000	0,000	0,731	0,242	0,027
TAM	R	0,170		0,077	0,982	0,345	0,615	0,166	0,402	0,240	-0,269	0,441	0,097	0,222
	P	0,005	.	0,208	0,000	0,000	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,119	0,000
PVC	R	-0,096	0,077		-0,094	-0,021	-0,039	-0,026	-0,007	-0,117	-0,158	-0,025	0,096	-0,051
	P	0,115	0,208	.	0,122	0,739	0,523	0,684	0,907	0,064	0,011	0,690	0,120	0,413
P PERF	R	0,195	0,982	-0,094		0,354	0,620	0,165	0,398	0,253	-0,243	0,443	0,081	0,220
	P	0,001	0,000	0,122	.	0,000	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,195	0,000
IC SG	R	0,096	0,345	-0,021	0,354		0,588	0,685	0,402	0,322	-0,134	-0,515	-0,248	0,209
	P	0,121	0,000	0,739	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,034	0,000	0,000	0,001
IC PiCCO	R	0,102	0,615	-0,039	0,620	0,588		0,370	0,698	0,610	-0,172	0,011	-0,539	0,473
	P	0,097	0,000	0,523	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,006	0,858	0,000	0,000
IVS SG	R	-0,554	0,166	-0,026	0,165	0,685	0,370		0,683	0,558	-0,291	-0,433	-0,226	-0,001
	P	0,000	0,009	0,684	0,009	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,987
IVS PiCCO	R	-0,510	0,402	-0,007	0,398	0,402	0,698	0,683		0,727	-0,306	0,037	-0,500	0,244
	P	0,000	0,000	0,907	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,561	0,000	0,000
GEDVI	R	-0,389	0,240	-0,117	0,253	0,322	0,610	0,558	0,727		-0,162	-0,039	-0,437	0,293
	P	0,000	0,000	0,064	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,011	0,545	0,000	0,000
VVS	R	0,264	-0,269	-0,158	-0,243	-0,134	-0,172	-0,291	-0,306	-0,162		-0,129	-0,061	0,035
	P	0,000	0,000	0,011	0,000	0,034	0,006	0,000	0,000	0,011	.	0,042	0,329	0,577
IRVS SG	R	0,021	0,441	-0,025	0,443	-0,515	0,011	-0,433	0,037	-0,039	-0,129		0,329	0,002
	P	0,731	0,000	0,690	0,000	0,000	0,858	0,000	0,561	0,545	0,042	.	0,000	0,969
IRVS PiCCO	R	0,073	0,097	0,096	0,081	-0,248	-0,539	-0,226	-0,500	-0,437	-0,061	0,329		-0,389
	P	0,242	0,119	0,120	0,195	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,329	0,000	.	0,000
ELWI PiCCO	R	0,136	0,222	-0,051	0,220	0,209	0,473	-0,001	0,244	0,293	0,035	0,002	-0,389	
	P	0,027	0,000	0,413	0,000	0,001	0,000	0,987	0,000	0,000	0,577	0,969	0,000	.

FC: Frecuencia cardiaca; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; P PERF: presión de perfusión; IC SG: índice cardiaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz). IC PiCCO: índice cardiaco mediante termodilución transpulmonar (PiCCO); IVS SG: Índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; IVS PiCCO: índice de volumen sistólico por termodilución transpulmonar; GEDVI: índice de volumen ventricular telediastólico global; VVS: variación del volumen sistólico; IRVS SG: Índice de resistencias vasculares sistémicas mediante termodilución arterial pulmonar; IRVS PiCCO: índice de resistencias vasculares sistémicas por termodilución transpulmonar. ELWI: índice de agua extravascular pulmonar. R: correlación de Spearman; p: nivel de significación estadística. En negrita las correlaciones significativas.

Tabla 32. Correlaciones entre las variables hemodinámicas y de perfusión.

		FC	TAM	PVC	P PERF	IC SG	IC PiCCO	IVS SG	IVS PiCCO	GEDVI	VVS	IRVS SG	IRVS PiCCO	ELWI PiCCO
SvcO ₂	R	-0,530	0,283	0,049	0,263	0,183	0,333	0,516	0,574	0,507	-0,321	0,084	-0,115	0,010
	P	0,000	0,000	0,487	0,000	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,245	0,108	0,891
Lactato arterial	R	0,357	-0,289	-0,008	-0,279	-0,125	-0,119	-0,288	-0,289	-0,158	0,269	-0,211	-0,213	0,017
	P	0,000	0,000	0,893	0,000	0,045	0,053	0,000	0,000	0,012	0,000	0,001	0,001	0,778
Exceso de bases arterial	R	-0,326	0,176	-0,057	0,180	0,074	0,114	0,258	0,321	0,239	-0,194	0,219	0,068	-0,069
	P	0,000	0,004	0,351	0,003	0,237	0,063	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,271	0,264
pH gástrico intramucoso	R	-0,160	0,127	0,030	0,125	0,096	0,081	0,192	0,162	0,119	-0,131	0,089	0,122	-0,178
	P	0,017	0,059	0,657	0,062	0,156	0,229	0,004	0,015	0,084	0,053	0,187	0,070	0,008
DgaCO ₂	R	0,036	-0,122	-0,086	-0,111	-0,132	-0,102	-0,127	-0,076	-0,046	0,138	-0,008	-0,100	0,122
	P	0,593	0,069	0,200	0,098	0,049	0,130	0,059	0,255	0,502	0,041	0,901	0,134	0,070
SjO ₂	R	-0,464	0,117	-0,002	0,109	0,157	0,199	0,442	0,452	0,321	-0,185	-0,038	-0,214	0,067
	P	0,000	0,115	0,983	0,143	0,038	0,008	0,000	0,000	0,000	0,015	0,619	0,004	0,378
DvaCO ₂	R	0,140	-0,360	-0,022	-0,358	-0,404	-0,426	-0,420	-0,431	-0,333	0,228	-0,019	0,122	0,005
	P	0,047	0,000	0,757	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,791	0,088	0,944
VO ₂ /kg.	R	0,191	0,409	-0,111	0,429	0,275	0,412	0,038	0,166	0,231	-0,191	0,105	-0,080	0,349
	P	0,002	0,000	0,069	0,000	0,000	0,000	0,546	0,007	0,000	0,002	0,092	0,197	0,000
VCO ₂ /kg.	R	0,281	0,285	0,061	0,279	0,198	0,136	-0,028	-0,061	-0,063	0,014	-0,020	0,004	0,106
	P	0,000	0,000	0,322	0,000	0,001	0,027	0,663	0,327	0,318	0,820	0,752	0,948	0,087
CR	R	0,168	-0,153	0,105	-0,163	-0,132	-0,268	-0,170	-0,289	-0,329	0,177	-0,148	-0,038	-0,097
	P	0,006	0,012	0,085	0,007	0,033	0,000	0,007	0,000	0,000	0,004	0,017	0,543	0,116
EtCO ₂	R	0,304	0,361	0,011	0,353	0,305	0,385	0,021	0,099	0,062	-0,024	0,023	-0,029	0,156
	P	0,000	0,000	0,861	0,000	0,000	0,000	0,741	0,114	0,338	0,706	0,712	0,643	0,013

SvcO₂: saturación venosa central; rSO₂ cerebral: oximetría cerebral; rSO₂ hepático: oximetría subhepática; rSO₂ renal: oximetría renal; rSO₂ vesical: oximetría vesical; DgaCO₂: diferencia de pCO₂ gástrico arterial; SjO₂: saturación del bulbo de la yugular; DvaCO₂: diferencia de pCO₂ venoarterial; VO₂/kg: consumo de O₂ por kilogramo de peso; VCO₂/kg: producción de CO₂ por kilogramo de peso; CR: cociente respiratorio; EtCO₂: CO₂ espirado; R: correlación de Spearman; p: nivel de significación estadística. En negrita las correlaciones significativas.

5.3. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERFUSIÓN

Existió una buena correlación entre el EB arterial, y el lactato arterial; y entre el EB arterial y el pHi, y sólo moderada entre el lactato y el pHi. Existió una correlación moderada entre la SvcO₂ y el lactato, el EB arterial, y la DvaCO₂ (tabla 33).

5.4. CORRELACIONES CON LA OXIMETRÍA CEREBRAL Y ESPLÁCNICA

Las correlaciones se expresan en la tabla 34. La oximetría a nivel cerebral se correlacionó con la SvcO₂ de forma moderada. La correlación con la SjO₂, el lactato, el EB arterial y las variables hemodinámicas fue baja.

Existió una correlación moderada entre la oximetría a nivel subhepático y la SvcO₂, y baja con el EB arterial y el IC. La oximetría vesical presentó una correlación moderada con la TAM y la DvaCO₂. La oximetría a nivel renal mostró una buena correlación con el IVS (por termodilución arterial pulmonar), y moderada con la PVC, el IRVS (arterial pulmonar), pHi, y EtCO₂. Sin embargo la correlación fue baja con la SvcO₂, DvaCO₂ y el IC arterial pulmonar.

Tabla 33. Correlaciones entre las variables de perfusión.

		SvcO ₂	Lactato arterial	Exceso de bases arterial	pH gástrico intramucoso	Diferencia pCO ₂ gástrico-arterial	Diferencia pCO ₂ veno-arterial	Consumo de O ₂ /kg	Producción de CO ₂ /kg	Coefficiente Respiratorio	EtCO ₂
SvcO ₂	R		-0,459	0,491	0,369	-0,198	-0,501	0,039	-0,005	-0,162	0,043
	P	.	0,000	0,000	0,000	0,010	0,000	0,584	0,949	0,021	0,552
Lactato arterial	R	-0,459		-0,755	-0,470	0,280	0,360	-0,136	0,078	0,325	-0,160
	P	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,025	0,198	0,000	0,010
Exceso de bases arterial	R	0,491	-0,755		0,667	-0,366	-0,379	0,067	-0,131	-0,272	-0,013
	P	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,000	0,274	0,031	0,000	0,836
pH gástrico intramucoso	R	0,369	-0,470	0,667		-0,849	-0,330	0,022	0,034	-0,087	0,030
	P	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,000	0,747	0,618	0,194	0,657
Diferencia pCO ₂ gástricoarterial	R	-0,198	0,280	-0,366	-0,849		0,287	-0,122	-0,101	0,089	-0,190
	P	0,010	0,000	0,000	0,000	.	0,000	0,067	0,133	0,184	0,004
Diferencia pCO ₂ venoarterial	R	-0,501	0,360	-0,379	-0,330	0,287		-0,102	-0,020	0,209	-0,168
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,148	0,776	0,003	0,018
Consumo de O ₂ /kg	R	0,039	-0,136	0,067	0,022	-0,122	-0,102		0,396	-0,372	0,274
	P	0,584	0,025	0,274	0,747	0,067	0,148	.	0,000	0,000	0,000
Producción de CO ₂ /kg	R	-0,005	0,078	-0,131	0,034	-0,101	-0,020	0,396		0,550	0,232
	P	0,949	0,198	0,031	0,618	0,133	0,776	0,000	.	0,000	0,000
Cociente respiratorio	R	-0,162	0,325	-0,272	-0,087	0,089	0,209	-0,372	0,550		-0,116
	P	0,021	0,000	0,000	0,194	0,184	0,003	0,000	0,000	.	0,061
EtCO ₂	R	0,043	-0,160	-0,013	0,030	-0,190	-0,168	0,274	0,232	-0,116	
	P	0,552	0,010	0,836	0,657	0,004	0,018	0,000	0,000	0,061	.

SvcO₂: saturación venosa central; EtCO₂: CO₂ espirado; R: correlación de Spearman; P: nivel de significación estadística. En negrita las correlaciones significativas.

Tabla 34. Correlaciones entre las variables de oximetría no invasiva con las variables hemodinámicas y de perfusión a lo largo del estudio.

		SvO ₂	SjO ₂	Lactato arterial	EB Art.	pHi	DvaCO ₂	FC	TAM	PVC	IC Swan Ganz	IC PiCCO	IVS Swan Ganz	IVS PiCCO	IRVS Swan Ganz	IRVS PiCCO
rSO₂ cerebral	R	0,380	0,319	-0,177	0,185	0,092	-0,133	-0,330	0,048	0,144	0,065	0,033	0,234	0,252	-0,005	-0,016
	P	0,000	0,000	0,005	0,003	0,191	0,071	0,000	0,451	0,024	0,320	0,605	0,000	0,000	0,941	0,804
rSO₂ subhepático	R	0,485	0,434	-0,129	0,257	0,123	-0,185	-0,152	0,209	0,073	0,341	0,299	0,309	0,269	-0,190	-0,207
	P	0,000	0,000	0,198	0,010	0,240	0,113	0,130	0,036	0,471	0,001	0,002	0,003	0,006	0,068	0,037
rSO₂ renal	R	0,342	0,163	-0,268	0,266	0,427	-0,366	-0,164	-0,005	-0,537	0,381	-0,114	0,670	0,214	-0,502	0,160
	P	0,041	0,341	0,066	0,068	0,015	0,031	0,264	0,974	0,000	0,010	0,441	0,000	0,144	0,000	0,293
rSO₂ vesical	R	0,279	-0,010	-0,233	0,221	0,191	-0,443	0,033	0,470	0,038	0,241	0,263	0,119	0,204	0,120	0,114
	P	0,015	0,939	0,020	0,028	0,092	0,000	0,746	0,000	0,712	0,016	0,010	0,250	0,047	0,238	0,270

SvcO₂: saturación venosa central; SjO₂: saturación bulbo de la yugular; EB Art: exceso de bases arterial; pHi: pH intramucoso gástrico; DvaCO₂: diferencia de pCO₂ venoarterial; FC: Frecuencia cardíaca; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; IC SG: índice cardíaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz). IC PiCCO: índice cardíaco por termodilución transpulmonar (PiCCO); IVS SG: índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; IVS PiCCO: índice de volumen sistólico por termodilución transpulmonar; IRVS SG: índice de resistencias vasculares sistémicas por termodilución arterial pulmonar; IRVS PiCCO: índice de resistencias vasculares sistémicas por termodilución transpulmonar; rSO₂ cerebral: oximetría cerebral; rSO₂ hepático: oximetría subhepática; rSO₂ renal: oximetría renal; rSO₂ vesical: oximetría vesical; R: correlación de Spearman; p: nivel de significación estadística. En negrita las correlaciones significativas.

6. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DEL SENSOR DE OXIMETRIA ESPLÁCNICA

Al analizar las mediciones de las tres localizaciones de forma conjunta (“oximetría abdominal”), se observó un descenso significativo al final de la hemorragia y a los 30 minutos, y un incremento tras la infusión hasta niveles comparables a los basales, que se mantuvieron hasta la finalización experimento (tabla 35 y figura 29).

La oximetría disminuyó de forma ligera con la hipovolemia en las tres localizaciones, subhepática, renal y vesical. Sin embargo, el descenso sólo fue estadísticamente significativo a nivel subhepático.

Tabla 35. Evolución de la saturación tisular según la posición del sensor esplácnico.

	Basal	Shock 30'	Res 30'	Res 60'	Res 90'
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
rSO₂ abdominal global (%)					
Subhepático	59 (2)	53 (1) ^a	56 (1) ^b	55 (2)	55 (1)
Vesical	62 (2)	54 (2) ^a	58 (2) ^b	57 (2)	57 (2)
Renal	55 (2)	50 (2)	54 (2) ^a	52 (2)	50 (2)
	60 (3)	54 (3)	57 (3)	57 (3)	57 (3)

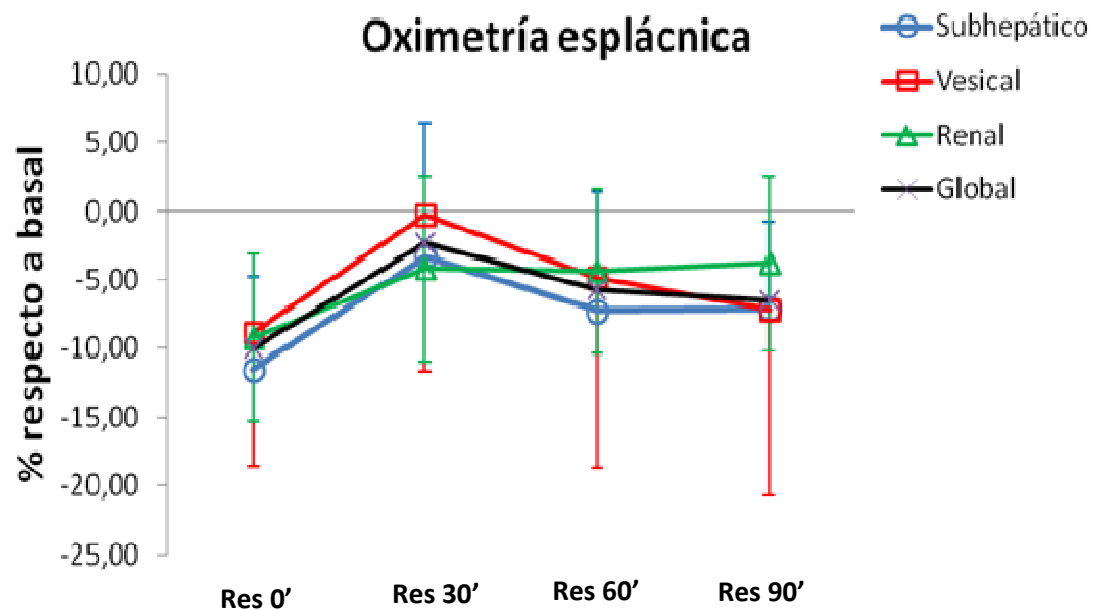
rSO₂ abd.: saturación tisular de oxígeno. *Subhepático*: sensor en región del flanco derecho bajo reborde costal. *Vesical*: sensor en región vesical, infraumbilical. *Renal*: sensor en la región de la fosa renal.

(a) $p < 0,05$ respecto a basal; (b) $p < 0,05$ respecto a shock; (c) $p < 0,05$ respecto a infusión; (d) $p < 0,05$ respecto al grupo con sensor subhepático; (e) $p < 0,05$ respecto al grupo con sensor vesical.

Figura 29. Variación de saturación tisular esplácnica a lo largo del experimento teniendo en cuenta la localización del sensor.

% respecto al basal: porcentaje de variación con respecto al valor basal.

Res 0': al inicio de la infusión; *Res 30'*: al final de la infusión; *Res 60'*: a los 30 minutos de finalizar la infusión; *Res 90'*: a los 60 minutos de finalizar la infusión;



Correlación de la oximetría abdominal con los parámetros de transporte y extracción de oxígeno

Se analizaron las correlaciones entre las variaciones de la oximetría abdominal antes y después del shock, y antes y después de la expansión, con las de los parámetros de transporte y extracción de oxígeno.

Sólo existió una correlación negativa moderada entre la disminución de la oximetría abdominal y el aumento del índice de extracción de oxígeno tras la hemorragia ($r = -0,502$, $p = 0,005$).

7. PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A LA INFUSIÓN DE FLUIDOS.

Se definió la respuesta al volumen como un incremento del IC con la expansión mayor de un 15 % con respecto al IC previo. Se realizó la clasificación con respecto al IC de referencia (termodilución arterial pulmonar).

24 de los 34 animales (70%) se clasificaron como “respondedores” a la expansión con fluidos. Respondieron 7 de los animales tratados con SSF (63,6 %), 8 (66,6 %) con SH y 9 (81,8 %) con SHA.

La comparación de los principales parámetros hemodinámicos y de perfusión antes de la infusión de fluidos entre los animales “respondedores” y “no respondedores” se muestra en la tabla 36.

El IC y el IVS previos a la expansión eran menores en los animales respondedores y el Dt/Dpmáx era mayor. No existieron diferencias significativas en otros parámetros.

La comparación de los principales parámetros hemodinámicos y de perfusión tras la infusión de fluidos entre los animales “respondedores” y “no respondedores” se muestra en la tabla 37.

Tras la expansión el IC medido por PiCCO y la Dt/Dpmáx eran significativamente mayores en los respondedores, y la FC, TAM y el GEDVI alcanzaron valores próximos a la significación estadística.

TABLA 36. Comparación entre los animales respondedores y no respondedores antes de la expansión

	ANTES DE LA EXPANSIÓN				
	RESPONDE		NO RESPONDE		
PARÁMETRO	Media	(DE)	Media	(DE)	P
TAM	74,8	19,0	64,7	19,1	0,177
FC	194	37	186	37	0,543
PVC	4,5	3,4	4,9	3,3	0,755
IC (Swan-Ganz)	3,5	1,1	5,4	3,5	0,021
IVS (Swan-Ganz)	18,3	6,4	27,8	12,3	0,007
IC (PiCCO)	2,9	1,2	2,9	0,9	0,976
IVS (PiCCO)	14,2	4,6	15,7	4,4	0,496
GEDVI	283	64	330	97	0,115
VVS	18,2	4,1	19,3	3,5	0,481
Dt/Dpmáx	1214	465	862	422	0,047
SvcO ₂	42,0	13,4	36,7	16,4	0,330
EB Art.	0,4	4,3	-1,1	5,3	0,396
Lactato arterial	3,1	2,2	4,1	2,6	0,255
DgaCO ₂	36,9	34,3	36,1	27,6	0,947
DvaCO ₂	14,5	6,1	16,0	7,3	0,578
rSO ₂ cerebral	44,2	8,0	45,0	6,9	0,790
rSO ₂ renal	50,5	0,7	56,5	6,2	0,150
rSO ₂ subhepático	53,2	4,5	54,3	3,0	0,640
rSO ₂ vesical	49,5	11,8	51,0	-	0,903
SjO ₂	41,1	16,5	45,5	17,9	0,523
VO ₂	7,0	0,3	6,3	0,4	0,617

FC: Frecuencia cardiaca; *TAM*: tensión arterial media; *PVC*: presión venosa central; *IC SG*: índice cardiaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz); *IVS SG*: índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; *IC PiCCO*: índice cardiaco mediante termodilución transpulmonar (PiCCO); *IVS PiCCO*: Índice de volumen sistólico por termodilución transpulmonar; *GEDVI*: índice de volumen ventricular telediastólico global; *VVS*: variación del volumen sistólico; *SvcO₂*: saturación venosa central; *EB Art.*: exceso de bases arterial; *DgaCO₂*: diferencia de pCO₂ intramucoso gástricoarterial; *DvaCO₂*: diferencia de pCO₂ venoarterial; *rSO₂ cerebral*: oximetría cerebral; *rSO₂ subhepático*: oximetría subhepática; *rSO₂ renal*: oximetría renal; *rSO₂ vesical*: oximetría vesical; *SjO₂*: saturación bulbo de la yugular; *VO₂/kg*: consumo de O₂ por kilogramo de peso;

TABLA 37. Comparación entre los animales respondedores y no respondedores después de la expansión.

PARÁMETRO	DESPUÉS DE LA EXPANSIÓN				
	RESPONDE		NO RESPONDE		P
	Media	(DE)	Media	(DE)	
TAM	87,8	20,6	70,0	29,5	0,053
FC	183	48	150	37	0,062
PVC	5,3	3,5	5,3	2,9	0,995
IC (Swan-Ganz)	5,2	1,4	4,4	2,0	0,209
IVS (Swan-Ganz)	30,3	10,5	30,7	13,5	0,928
IC (PiCCO)	4,7	1,4	3,4	1,2	0,017
IVS (PiCCO)	27,2	11,4	22,5	9,9	0,268
GEDVI	403	89	340	84	0,069
VVS	18,2	4,4	19,2	6,1	0,607
Dt/Dpmáx	1350	541	943	433	0,032
SvcO ₂	51,5	12,9	50,8	18,2	0,899
EB Art.	1,2	3,9	-2,2	8,0	0,110
Lactato arterial	2,3	1,6	4,0	4,0	0,095
DgaCO ₂	35,7	33,9	33,8	31,5	0,892
DvaCO ₂	10,1	3,9	11,1	7,4	0,603
rSO ₂ cerebral	44,2	7,1	42,6	7,0	0,566
rSO ₂ renal	54,0	1,4	58,3	6,4	0,429
rSO ₂ subhepático	57,5	3,0	56,0	5,4	0,539
rSO ₂ vesical	51,3	11,4	41,0	-	0,407
SjO ₂	50,0	13,5	54,9	14,2	0,357
VO ₂	7,2	0,2	6,1	0,2	0,416

FC: Frecuencia cardiaca; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; IC SG: índice cardiaco por termodilución arterial pulmonar (catéter de Swan Ganz); IVS SG: índice de volumen sistólico por termodilución arterial pulmonar; IC PiCCO: índice cardiaco mediante termodilución transpulmonar (PiCCO); IVS PiCCO: índice de volumen sistólico por termodilución transpulmonar; GEDVI: índice de volumen ventricular telediastólico global; VVS: variación del volumen sistólico; SvcO₂: saturación venosa central; EB Art: exceso de bases arterial; DgaCO₂: diferencia de pCO₂ intramucoso gástrico–arterial; DvaCO₂: diferencia de pCO₂ veno-arterial; rSO₂ cerebral: oximetría cerebral; rSO₂ subhepático: oximetría subhepática; rSO₂ renal: oximetría renal; rSO₂ vesical: oximetría vesical; SjO₂: saturación bulbo de la yugular; VO₂/kg: consumo de O₂ por kilogramo de peso;

El incremento del IC tras la expansión medido por termodilución arterial pulmonar fue de un $40,8 (\pm 73) \%$ y se correlacionó moderadamente con los valores de IC, IVS, IRVS, DO_2 , $EtCO_2$, y la concentración de albúmina antes de iniciar la expansión (tabla 38).

El incremento global tras la expansión en el IC medido por termodilución transpulmonar fue de un $58,3 (\pm 62) \%$, y se correlacionó de forma moderada con los valores previos a la expansión del IC, IVS, IRVS, DO_2 , GEDVI, y la saturación abdominal (tabla 38). Sin embargo, no se observó que los valores de IC, IVS, Dt/Dp_{max} y GEDVI previos a la infusión de los fluidos fueran capaces de predecir si se produciría un aumento mínimo del 15% del IC por ninguno de los dos métodos mediante el diseño de curvas COR, ya que el área bajo la curva de todos estos parámetros no fue significativamente diferente a 0,5.

TABLA 38. Correlaciones entre los parámetros previos a la expansión con el incremento del índice cardiaco tras la expansión.

Parámetro		Δ IC (%) termodilución arterial pulmonar	Δ IC (%) termodilución transpulmonar
IC arterial pulmonar	r	-0,420	-0,096
	p	0,015	0,599
	N	33	32
IVS arterial pulmonar	r	-0,437	-0,293
	p	0,012	0,110
	N	32	31
DO ₂ arterial pulmonar	r	-0,438	-0,115
	p	0,012	0,539
	N	32	31
IC transpulmonar	r	-0,391	-0,355
	p	0,024	0,042
	N	33	33
IVS transpulmonar	r	-0,162	-0,352
	p	0,368	0,045
	N	33	33
GEDVI transpulmonar	r	-0,256	-0,505
	p	0,165	0,003
	N	31	32
IRVS transpulmonar	r	-0,099	0,388
	p	0,584	0,026
	N	33	33
DO ₂ transpulmonar	r	0,421	-0,350
	p	0,016	0,049
	N	32	32
EtCO ₂	r	0,457	0,189
	p	0,009	0,300
	N	32	32
rSO ₂ "abdominal"	r	-0,187	-0,593
	p	0,323	0,001
	N	30	30
Albúmina	r	0,406	0,060
	p	0,026	0,752
	N	30	30

Δ IC (%) *termodilución arterial pulmonar*: incremento del índice cardiaco tras la expansión y método de medición; Δ IC (%) *termodilución transpulmonar*: incremento del índice cardiaco tras la expansión y método de medición; IC: índice cardiaco; IVS: índice de volumen sistólico; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; DO₂ : transporte de oxígeno; ELWI: índice de volumen de agua extravascular pulmonar; GEDVI: índice de volumen final diastólico global; Dt/Dpmax: contractilidad; VVS: variación de volumen sistólico; SvcO₂ : saturación venosa central de oxígeno; HCO₃⁻: bicarbonato; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; EtCO₂: concentración al final de la espiración de CO₂; rSO₂ "abdominal": oximetría esplácnica sin tener en cuenta la posición del sensor en el abdomen (subhepático, vesical, renal).

r: correlación de Spearman; p: nivel de significación; N: nº de pares analizados.

En negrita las correlaciones significativas.

VI. DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio experimental en el que se han comparado el efecto del suero salino fisiológico, el suero hipertónico y la albúmina hipertónica sobre los parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular en un modelo animal infantil de shock hipovolémico hemorrágico (286).

1. EFECTOS DE LA HEMORRAGIA AGUDA

1.1. EFECTOS HEMODINÁMICOS

La respuesta a la hemorragia y a la infusión rápida de fluidos ha sido estudiada principalmente en adultos (13, 287-290), existiendo pocos estudios en niños y en modelos animales infantiles (28, 46, 91, 291-293).

La hipovolemia inducida por una pérdida brusca de sangre desencadena una respuesta hemodinámica para mantener la perfusión de los órganos vitales, que consta de dos fases. Durante la primera fase el GC disminuye, mientras que la presión arterial se mantiene por un reflejo de vasoconstricción periférica mediada por barorreceptores, y la FC aumenta. La segunda fase comienza una vez que el GC ha caído a un nivel del 50-60 % de su valor, equivalente a la pérdida aproximada del 30% del volumen de sangre circulante (290). Durante la segunda fase, el tono simpático vasoconstrictor y la función cardiaca caen de forma brusca mientras que el tono vagal aumenta. En los humanos, esta respuesta se asocia con pérdida de conciencia (síncope).

En nuestro estudio la hemorragia aguda produjo una disminución del IC, la TAM, la PVC, y los parámetros de volemia (IVS, GEDVI) y un aumento de la

FC e IRVS, al igual que lo descrito en otros estudios (294, 295), sin detectar diferencias significativas en la VVS.

La gran variabilidad observada en los animales puede ser debida a una distinta respuesta individual del tono vascular. También hay que tener en cuenta que las respuestas compensatorias durante la primera fase o su fracaso durante la segunda fase pueden ser amortiguadas por los agentes anestésicos (123, 290).

1.2.EFECTOS SOBRE LA GASOMETRÍA, EL TRANSPORTE Y EL CONSUMO DE OXÍGENO

En nuestro estudio la hemorragia produjo una disminución del DO_2 . Esta disminución probablemente fue secundaria al descenso del IC, ya que el CaO_2 no se modificó al no disminuir ni la oxigenación ni la concentración de hemoglobina. A pesar de la pérdida de sangre, la concentración de hemoglobina se mantuvo estable al no existir dilución por paso de líquido al interior del espacio intravascular desde el final de la hemorragia al momento de extraer la muestra para la analítica.

La disminución del DO_2 se compensó mediante el aumento de la extracción de O_2 por los tejidos, aumentando el IEO_2 y la $Ca-vO_2$, y disminuyendo el CvO_2 y la $SvcO_2$, como se ha descrito previamente (17). El descenso de la SvO_2 se ha asociado con el grado de hipovolemia en modelos experimentales (54), con la necesidad de transfusión (55) y de intervenciones posteriores, la disfunción cardíaca prolongada y la elevación del lactato (133), en pacientes politraumatizados. Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado la

validez de la SvcO_2 como objetivo de tratamiento en el shock hipovolémico, a diferencia de lo que ocurre en el shock séptico (31).

Los valores de VO_2 se mantuvieron estables. Esto podría ser debido a que las condiciones metabólicas del animal no variaron durante el periodo de la hemorragia, y a que los mecanismos de compensación no fueron sobrepasados a pesar de la disminución del DO_2 , como ha sido descrito previamente (281). Cuando el DO_2 disminuye de determinado nivel (DO_2 crítico) el VO_2 se hace dependiente del DO_2 .

1.3. EFECTOS SOBRE LA PERFUSIÓN

Perfusión sistémica

Los parámetros que estiman la perfusión tisular permiten valorar el impacto que produce la disminución del DO_2 y la redistribución del flujo sanguíneo sobre el metabolismo celular (9). Numerosos estudios clínicos y experimentales (281) han encontrado que la producción de ácidos por metabolismo anaerobio celular valora el grado de hipoxia tisular asociado a la hipovolemia. El lactato arterial y el EB son los parámetros que mejor se relacionan con la deuda de oxígeno (53, 72). En algunos estudios el EB al ingreso hospitalario es un buen indicador pronóstico en niños con traumatismos (71, 296, 297).

En nuestro estudio se observó un descenso leve del pH, del bicarbonato y del exceso de bases arterial, junto a un aumento leve del lactato arterial, sin llegar a producirse una acidosis metabólica. La diferencia venoarterial de pCO_2

también aumentó con la hemorragia, coincidiendo con lo descrito en otros estudios (74, 75, 298).

Oxigenación cerebral

En condiciones normales la oxigenación cerebral se mantiene constante, independientemente de la presión de perfusión cerebral, dentro del rango de autorregulación cerebral (299), ya que depende fundamentalmente del flujo sanguíneo cerebral. Durante la hipotensión grave el flujo sanguíneo cerebral disminuye y puede aparecer isquemia cerebral (91, 300).

En nuestro estudio, la hemorragia produjo una disminución progresiva de la saturación cerebral y de la SjO_2 . Esta disminución probablemente refleje una reducción del transporte de oxígeno al cerebro secundaria a un menor flujo sanguíneo cerebral, ya que los parámetros de oxigenación sistémica no sufrieron alteraciones (300). Es decir, que los sistemas de redistribución del flujo a los órganos vitales no fueron suficientes para mantener la misma oxigenación cerebral. Por otra parte, no sabemos si los mecanismos de redistribución del flujo sanguíneo al cerebro durante el shock funcionan de igual manera en el hombre y en el cerdo.

Perfusión esplácnica

Es importante tener en cuenta que a pesar de que no se observe una alteración importante de los parámetros hemodinámicos sistémicos, puede existir una hipoperfusión a nivel regional. En el shock hipovolémico el flujo esplácnico se

reduce de forma precoz como mecanismo de compensación para redistribuir el flujo a los órganos vitales, y por disminución del GC (14).

La tonometría gástrica es una técnica mínimamente invasiva que valora la perfusión esplácnica mediante la estimación del pHi a partir de la medición de pCO₂ gástrica (78). El CO₂ intramucoso puede aumentar tanto por disminución de su aclaramiento secundario a la disminución del flujo sanguíneo (79), como por un incremento en su producción secundario a la hipoxia tisular y al metabolismo anaeróbico (80). Como la determinación del pHi puede estar influenciada por el pH y la pCO₂ arteriales, se ha sugerido que la DgaCO₂ puede ser un parámetro más específico de perfusión esplácnica que el pHi (301).

En niños críticamente enfermos valores de pHi inferiores a 7,30-7,35 pueden ser predictores de la aparición de complicaciones (83) o de mortalidad (84). Sin embargo, otros autores no han encontrado correlación entre el pHi y los parámetros que estiman la perfusión sistémica (85-87).

En nuestro estudio, tras la hemorragia se observó una disminución significativa del pHi y una elevación no significativa de la DgaCO₂, lo que sugiere que existe una reducción de la perfusión esplácnica para mantener la perfusión de otros órganos vitales.

Perfusión tisular

De los sensores de oximetría situados sobre el abdomen (subhepático, fosa renal y vesical) únicamente el primero de ellos detectó una disminución significativa con la hemorragia. Al no disponer de técnicas de referencia con las que comparar la perfusión regional en estas localizaciones, no es posible saber si la ausencia de variaciones se debió a que los sensores no fueron capaces de detectar cambios en la perfusión o si dichos cambios no se produjeron.

Sin embargo, los cambios en la oximetría abdominal no se correlacionaron con los de los parámetros de perfusión sistémicos, que sí disminuyeron, lo que sugiere que esta técnica no es suficientemente sensible en estas localizaciones para detectar una disminución de la perfusión de los órganos abdominales.

Otros estudios que han utilizado esta tecnología en modelos experimentales de hemorragia grave han encontrado resultados divergentes según la localización del sensor. Taylor, en un estudio en el que se colocó el sensor sobre la superficie hepática, no encontró correlación entre la oximetría, el DO_2 y la $SvcO_2$, y además la oximetría no fue capaz de discriminar entre un shock reversible o irreversible (302). Sin embargo, otros estudios que han colocado el sensor sobre un músculo (en el flanco abdominal de la oveja (303), miembro inferior en el cerdo (302), o eminencia tenar o antebrazo en humanos (304, 305), han encontrado una buena correlación entre la oximetría y el GC (303), el DO_2 y la SvO_2 (302, 306), el lactato arterial y el exceso de bases (306). Además, la oximetría ha mostrado en pacientes politraumatizados una capacidad similar de predicción de la aparición de fallo multiorgánico que la

tensión arterial sistólica y el EB al ingreso (99). Hacen falta más estudios para comprobar la validez de esta tecnología para la detección de hipoperfusión esplácnica o tisular regional en niños y analizar cual es la localización más adecuada.

1.4.EFECTOS SOBRE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Tras la hemorragia se observaron cambios estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica en la albúmina, urea, fibrinógeno y plaquetas. La concentración de hemoglobina no disminuyó tras la extracción puesto que se extrajo sangre total sin reponer con otro fluido, y por tanto disminuyó el volumen circulante y la cantidad total de hemoglobina, pero no su concentración (21).

1.5.PRECOCIDAD DE LOS CAMBIOS CON LA HEMORRAGIA

Con el objeto de conocer los parámetros que se afectan con mayor precocidad e intensidad se realizó un análisis del porcentaje de variación respecto de los valores basales. La hemorragia se produjo mediante aspiración de sangre a un ritmo de 1 ml/kg/min, de manera que a los 15 minutos el volumen extraído era de 15 ml/kg, lo que supone el 23 % de la volemia teórica del cerdo, y se aproxima al porcentaje de pérdida sanguínea (30 %) con el que se comienzan a observar las respuestas compensatorias precoces del organismo descritas previamente.

Los parámetros de perfusión que mayor variación presentaron a los 15 minutos de hemorragia fueron la $SvcO_2$ y la SjO_2 , seguidos de la $DgaCO_2$. La $SvcO_2$

alcanzó sus valores más bajos al finalizar la extracción de sangre. El resto de parámetros lo hicieron más tardíamente: los de lactato a los 30 min de finalizar la hemorragia, y los de EB arterial y de pH_i , a los 15 min de haber iniciado la expansión.

Nuestros datos sugieren que la $SvcO_2$ puede ser un parámetro importante para valorar precozmente tanto la repercusión de la hemorragia como la respuesta al tratamiento.

2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INFUSIÓN DE FLUIDOS

El objetivo inicial del tratamiento del shock hemorrágico hasta el control definitivo de la hemorragia es la expansión con fluidos para restaurar la perfusión y oxigenación tisular, minimizando el tiempo de isquemia cerebral y de otros órganos (132).

La valoración del efecto de la resucitación inicial en el shock se realiza mediante la monitorización de parámetros hemodinámicos globales (FC, TAM, PVC) y de perfusión tisular (relleno capilar, diuresis, ácido láctico), ya que la normalización de los parámetros hemodinámicos no siempre normaliza el aporte de oxígeno a los tejidos (133). También se ha propuesto la utilización de otros métodos como la monitorización invasiva del GC y la volemia y parámetros no invasivos de perfusión tisular como la tonometría gástrica, la oximetría tisular y la capnografía y microcirculación sublinguales.

Sin embargo, ninguna técnica o parámetro ha demostrado ser suficiente, de forma aislada, para diagnosticar y controlar el tratamiento del shock por lo que la monitorización debe ser multiparamétrica.

2.1. EFECTOS HEMODINÁMICOS

La expansión con los tres tipos de fluidos produjo un aumento de la TAM hasta niveles similares a los basales sin sobrepasarlos, evitando los efectos perjudiciales de una elevación excesiva de la tensión arterial que puede incrementar la hemorragia (126). La TAM máxima se registró al final de la infusión de fluido, descendiendo posteriormente en el grupo tratado con SSF, pero no en los grupos tratados con salino hipertónico. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los tres grupos.

Tampoco se observaron diferencias significativas del IC entre los grupos en ninguno de los momentos de observación con los dos métodos utilizados. A pesar de que los 3 fluidos alcanzaron valores similares de los parámetros hemodinámicos tras la expansión, nuestros resultados sugieren que el incremento en el IC fue más prolongado con la infusión de SH, y todavía más prolongado con la infusión de SHA.

La menor FC tras la infusión y la ausencia de disminución de los parámetros de volemia (IVS, GEDVI e ITBI) en el grupo de la albúmina, especialmente al final del experimento, sugieren que ésta se mantiene en el compartimiento intravascular al menos durante una hora tras su infusión.

El tratamiento del shock con albúmina es controvertido, ya que algunos estudios han descrito un aumento de mortalidad (237) y un empeoramiento de la función respiratoria en pacientes con sepsis y pancreatitis aguda (307, 308). Sin embargo, otros estudios experimentales (231, 272) y clínicos (235) no han confirmado estos hallazgos. En nuestro estudio no se han observado variaciones en los valores de ELWI ni de PaO_2 , aunque el periodo de observación tras la resucitación ha sido corto, y posiblemente insuficiente para detectar cambios que sugieran el desarrollo de un edema agudo de pulmón.

Los parámetros estáticos que estiman la volemia (ITBI, GEDVI, IVS) disminuyeron de forma significativa con la hemorragia y aumentaron con la expansión, mientras que la PVC solo aumentó de forma significativa tras la infusión de SHA. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados en estudios previos, lo que demuestra que los valores de PVC no se relacionan con los valores de volumen sanguíneo circulante (32), y con los estudios que indican que las variables volumétricas estiman mejor la volemia que la PVC (41, 309). En un estudio realizado en neonatos y lactantes, los parámetros de volemia (IVS, ITBI y GEDVI) fueron más sensibles que la PVC, TAM, y FC para detectar cambios tras la expansión de volumen (310). Otros autores han propuesto utilizar el ITBI para evaluar el tratamiento de pacientes hipovolémicos (311).

Algunos trabajos han encontrado que los parámetros dinámicos como la VVS y la variación de la presión de pulso (VPP) pueden ser más adecuados para predecir y valorar la respuesta a la infusión de volumen que los parámetros

estáticos (39). La VVS y la VPP deben aumentar con la hipovolemia y disminuir tras la expansión. Sin embargo, en nuestro estudio las variaciones de la VVS fueron pequeñas y no significativas, al igual que lo referido en otro estudio previo (28).

Se ha descrito que los fluidos hipertónicos pueden producir una disminución de la poscarga o un descenso transitorio de la tensión arterial (136), debido a su efecto sobre la microcirculación y la mejoría hemodinámica. En nuestro estudio el IRVS disminuyó con la expansión, pero el descenso sólo fue significativo con el SHA, lo que podría significar un efecto positivo de este fluido sobre la vascularización periférica.

2.2.EFECTOS SOBRE LA GASOMETRÍA, EL TRANSPORTE Y EL CONSUMO DE OXÍGENO

A pesar de la mejoría de los parámetros hemodinámicos, ninguno de los tratamientos consiguió una normalización completa de los parámetros que estiman la perfusión sistémica y cerebral. Esto podría ser debido a una disminución del DO_2 secundario a la pérdida de hematíes por el sangrado y la hemodilución secundaria a la infusión de fluidos que se observó en todos los grupos tras la infusión.

Estudios experimentales han demostrado que la cantidad de volumen infundido y la respuesta de la presión arterial y el GC pueden no reflejar adecuadamente la eficacia del tratamiento (53), y que es necesario evaluar otros parámetros de perfusión y función tisular.

A pesar de que no existieron diferencias en el DO_2 tras la infusión entre los tres tratamientos, sí se observaron diferencias en el IEO_2 , y la $SvcO_2$ que son parámetros que evalúan la relación entre el aporte y el consumo de O_2 . Los animales tratados con SHA presentaron valores significativamente menores de IEO_2 y mayores de $SvcO_2$ que los tratados con SSF, lo que parece indicar que la albúmina más hipertónica consigue una mejor relación entre el aporte y el consumo de oxígeno, ya que no existieron diferencias de VO_2 entre los grupos.

2.3. EFECTOS SOBRE LA PERFUSIÓN

Perfusión sistémica

Saturación venosa

En nuestro estudio, únicamente el grupo tratado con SHA alcanzó valores de $SvcO_2$ similares a los basales y permanecieron elevados de forma más prolongada que los otros grupos, lo que sugiere que consigue una mejor perfusión tisular. La $SvcO_2$ es un parámetro frecuentemente utilizado como guía del tratamiento en el shock séptico y cardiogénico, pero solamente algunos estudios clínicos (312) y experimentales (313) han sugerido que la $SvcO_2$ puede ser un parámetro adecuado para valorar el estado hemodinámico y la necesidad de tratamiento en el shock hemorrágico. En un estudio en animales se observó una buena correlación entre la $SvcO_2$ y el volumen intravascular durante la hemorragia (54).

Lactato arterial

Los valores máximos de lactato arterial se alcanzaron a los 30 minutos tras la hemorragia, y disminuyeron con la expansión aunque sin conseguir su normalización. El descenso sólo fue estadísticamente significativo con el SSF. El aclaramiento de lactato ha sido propuesto como una medida de eficacia terapéutica y un indicador pronóstico en los pacientes politraumatizados (65, 314). En nuestro estudio, el lactato disminuyó en un mayor porcentaje de animales tratados con SHA y el aclaramiento de lactato a los 60 minutos de finalizar la expansión fue mayor para los grupos tratados con SH y SHA que en el que recibió SSF, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Nuestros resultados indican que la expansión con volumen mejora pero no normaliza completamente la perfusión tisular, sin existir diferencias significativas entre los tres tipos de fluidos.

Exceso de bases

Los valores de EB al ingreso han demostrado ser un parámetro predictor de supervivencia en pacientes politraumatizados (296). En un modelo porcino de shock hemorrágico se observó que tanto los valores arteriales como venosos de EB reflejaron con precisión los cambios en los parámetros hemodinámicos y de perfusión secundarios a la hemorragia y a la reanimación (315). En nuestro estudio ninguno de los 3 grupos de tratamiento recuperó los valores de EB previos, lo que sugiere la persistencia de algún grado de hipoperfusión tisular, aunque los valores finales de EB estuvieron dentro del rango de la normalidad.

Diferencia venoarterial de $p\text{CO}_2$

La diferencia venoarterial de $p\text{CO}_2$ puede ser útil como marcador de la gravedad del shock y de la eficacia de la reanimación (298). En nuestro estudio, la DvaCO_2 disminuyó de manera significativa en todos los grupos con la expansión hasta alcanzar valores similares a la situación basal.

Oxigenación cerebral

En nuestro estudio se observó una disminución del rSO_2 cerebral con la hemorragia sin una respuesta aparente a la fluidoterapia, y una leve elevación transitoria tras la expansión. Esta disminución podría deberse a la pérdida de autorregulación cerebral secundaria a un descenso marcado del GC, como ha sido demostrado en estudios previos (300, 316). Por otra parte, una vez restaurado el flujo cerebral, la disminución del transporte de oxígeno al cerebro podría mantenerse debido a la disminución de la hemoglobina. Bein y sus colaboradores observaron en diversos modelos de shock hemorrágico en cerdos que la $p\text{O}_2$ tisular cerebral local y la rSO_2 cerebral no mejoraron con el tratamiento exclusivo con noradrenalina, a pesar de alcanzar parámetros hemodinámicos y de presión de perfusión cerebral adecuados (92). Sin embargo, la expansión de volumen (asociada o no a noradrenalina) o la transfusión de sangre mejoraron los parámetros de oxigenación cerebral (123, 317).

La disminución del transporte de oxígeno a los tejidos, en este caso al cerebro, aumenta la extracción de oxígeno, resultando en una disminución de la saturación venosa (316). Esto puede explicar la disminución de la rSO_2

cerebral que refleja los cambios que ocurren principalmente en el compartimento venoso del volumen sanguíneo cerebral (318).

La rSO_2 cerebral tuvo una correlación moderada con $SvcO_2$ y baja con la SjO_2 , el lactato, el EB, las variables hemodinámicas y el DO_2 e IEO_2 .

En nuestro estudio el sensor se situó en la línea media y directamente encima de la piel y esta posición puede favorecer la contaminación de la señal por el seno venoso sagital y la interferencia de otros tejidos (317), ya que el recorrido intracraneal de la onda emitida por el sensor es desconocido en el cerdo, y el tamaño del cerebro porcino también es sensiblemente más pequeño que el humano, por lo que desconocemos la porción de parénquima cerebral que queda dentro del área de detección del sistema.

La SjO_2 es una medición frecuentemente utilizada para valorar la perfusión y oxigenación cerebral en pacientes con hipertensión intracraneal (319). Sin embargo sólo un estudio ha analizado la saturación venosa cerebral en el shock hipovolémico (316) y otro en el shock séptico (320). Nuestros datos coinciden con el estudio de Chen, en el que se observó una disminución significativa de los valores de SjO_2 30 minutos tras la hemorragia, y un aumento hasta alcanzar valores similares a los basales a los 30 minutos de finalizar la infusión con coloides (316). Esto sugiere que la disminución del aporte de oxígeno al cerebro se compensó mediante un aumento de la extracción de oxígeno.

Perfusión esplácica

Algunos autores han sugerido que la valoración regional de la perfusión mediante la tonometría gástrica puede predecir mejor el pronóstico tras la resucitación que los parámetros globales (77). Sin embargo, en un estudio en adultos la resucitación guiada por tonometría gástrica consiguió unos porcentajes similares de supervivencia, disfunción orgánica y días de ingreso que el tratamiento estándar (82).

El pHi en nuestro estudio disminuyó significativamente con la hemorragia, y alcanzó su valor mínimo 45 minutos después de finalizar la extracción. Los valores de pHi y DgaCO₂ no se modificaron con la infusión de fluidos, lo que sugiere que podría persistir un cierto grado de hipoperfusión esplácica e indicaría la necesidad de continuar con el tratamiento.

2.4. EFECTOS SOBRE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

En los grupos tratados con sueros hipertónicos se produjo una hipernatremia moderada y mantenida hasta el final del experimento, probablemente debida a que los grupos recibieron un aporte total de sodio diferente: 4,6 mEq/kg en el grupo tratado con SSF y 7,6 mEq/kg en los tratados con fluidos hipertónicos.

Por otra parte, se observó una elevación moderada del potasio sérico tras la hemorragia en todos los grupos, seguido de un descenso posterior tras la infusión de fluidos. Este hecho ha sido observado en otros modelos de shock hemorrágico (125) y también ha sido descrito en un modelo de shock hemorrágico porcino, en el que los autores encontraron un aumento

significativo y rápido del potasio sérico sin relación con la acidosis arterial que acompaña al inicio del shock hemorrágico (321), por lo que parece más relacionado con una alteración de la homeostasis del potasio que con la hipoxia tisular. La elevación de potasio sérico se correlacionó con la gravedad del shock hemorrágico y con otros parámetros de perfusión como el gradiente venoarterial de pH y pCO₂, SvcO₂ y lactato arterial. Sin embargo estos datos no han sido demostrados en estudios clínicos en humanos.

2.5. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA EXPANSIÓN

La expansión con fluidos logra una recuperación de los parámetros hemodinámicos globales pero no normaliza completamente los parámetros de perfusión tisular, probablemente debido al menor transporte de oxígeno producido por la hemorragia.

El suero salino hipertónico y la albúmina con salino hipertónico consiguen unos resultados hemodinámicos y de perfusión tisular similares a los del suero salino con la mitad de volumen.

Los fluidos hipertónicos, especialmente la albúmina con suero salino hipertónico, consiguen un mayor incremento de la volemia, una recuperación del GC más prolongada, una mayor saturación venosa y una mayor disminución de la frecuencia cardiaca y de las resistencias vasculares.

Ninguno de los tres tipos de fluidos produce efectos secundarios, excepto una moderada hipernatremia con los sueros hipertónicos. Se ha descrito que la

infusión de albúmina 5% o de coloide sintético HEA 130/0,4 6% en el postoperatorio de cirugía cardíaca en adultos se asoció a mayor necesidad de hemoderivados respecto al Ringer lactato, sin que se observara un mayor sangrado, y con un menor balance positivo, presumiblemente por una mayor hemodilución secundaria a su capacidad de arrastre de líquido intersticial al interior del compartimento intravascular (260). En nuestro estudio no se observaron diferencias respecto a la hemoglobina tras la expansión entre los grupos de tratamiento y es importante destacar que el grupo de SHA presentó valores más elevados de $SvcO_2$, lo que sugiere una mejor perfusión tisular.

Este es el primer trabajo que analiza el efecto de un coloide no sintético no hiperoncótico (albúmina al 5%) mezclado con un suero salino hipertónico como fluido inicial de reanimación en el shock hipovolémico hemorrágico. Nuestros resultados sugieren que este fluido puede tener algunas ventajas sobre el suero salino fisiológico y el suero salino hipertónico. Sin embargo, antes de iniciar su aplicación clínica es necesario realizar un estudio piloto para analizar su eficacia y seguridad y posteriormente un ensayo clínico comparativo.

3. CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA ENTRE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN DE GASTO CARDIACO

El índice cardíaco medido por termodilución pulmonar fue siempre mayor que el medido por termodilución transpulmonar. Sin embargo, la distribución de la diferencia fue normal en ambos análisis.

Las diferencias fueron menores cuando las medidas del gasto cardiaco por termodilución pulmonar se hicieron con catéteres de Swan Ganz en los que se aseguró su correcto posicionamiento mediante el cambio en la onda de presión al inflar el balón.

Por otra parte, las diferencias observadas entre ambos métodos fueron independientes de los momentos de medición, lo que sugiere que no estuvieron influenciadas por la situación de shock o la expansión.

La correlación entre ambos métodos fue globalmente moderada, pero fue elevada cuando se pudo comprobar el correcto posicionamiento del catéter de Swan Ganz. Sin embargo, los límites de concordancia y el porcentaje de error entre ambos métodos fueron elevados. Estos resultados coinciden con los encontrados en otros estudios (45, 322) y sugieren que la termodilución transpulmonar es un método adecuado para valorar los cambios de GC en modelos infantiles, ya que presenta una buena correlación con el método de referencia, pero que su valores no son intercambiables con los de la termodilución pulmonar, infraestimando en general los valores del GC.

La termodilución transpulmonar tiene como ventajas su facilidad de colocación, la menor invasividad y el menor riesgo de complicaciones, por lo que puede ser el método de elección en los niños que requieran la monitorización del GC (35).

4. CORRELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERFUSIÓN Y HEMODINÁMICOS

4.1. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

El IC es el producto del IVS y de la FC, por lo tanto las correlaciones entre ambos son esperables. El IC mediante termodilución transpulmonar se correlacionó con otros parámetros de volemia (GEDVI) y TAM, como se ha observado en estudios previos (323).

Las correlaciones entre el IC y los parámetros de volemia (GEDVI e IVS) reflejan que en el shock hipovolémico los cambios del IC (aumento o disminución) son ocasionados por cambios en el mismo sentido (aumento o disminución) de la volemia, y que estos cambios fueron detectados por la termodilución transpulmonar. Varias razones pueden explicar que las correlaciones no fueran más elevadas: por una parte la disminución o aumento del IC puede ser debida en parte a otras causas distintas al estado de la volemia (sedantes, depresión miocárdica, alteraciones en las resistencias periféricas); por otra parte, los mecanismos de compensación pueden hacer que el IC disminuya menos que la volemia; y por último a limitaciones propias de la técnica de medición. En el caso de las correlaciones con la termodilución arterial pulmonar también es posible que fueran más débiles porque no se pudo comprobar la correcta posición del catéter de Swan Ganz en todos los animales.

4.2. CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS Y PARÁMETROS DE PERFUSIÓN

Las correlaciones moderadas entre el $SvcO_2$ y los parámetros de volemia pueden reflejar la disminución del DO_2 a los tejidos y el aumento compensatorio de la extracción de O_2 (54, 55).

Las correlaciones bajas o moderadas encontradas entre los parámetros de perfusión regional (pHi y $DgaCO_2$) y los parámetros de perfusión sistémica (lactato y EB) con los parámetros hemodinámicos, puede deberse a la existencia de hipoperfusión tisular con valores hemodinámicos normales (shock oculto) (77, 85, 86), y subraya la importancia de la monitorización de los parámetros de perfusión tisular en los pacientes con shock.

4.3. CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS DE PERFUSIÓN

Las correlaciones encontradas entre los diferentes parámetros de perfusión coinciden con lo descrito en estudios previos (59, 73).

La correlación moderada entre los parámetros de perfusión esplácnica y los de perfusión sistémica como el lactato puede ser debido a que la tonometría sólo valora la perfusión en el área esplácnica, y el lactato ofrece una información global de la perfusión de todo el organismo.

4.4. CORRELACIONES CON LA OXIMETRÍA CEREBRAL Y ESPLÁCNICA

Las correlaciones de los sensores de oximetría en diferentes localizaciones han sido bajas o moderadas y sin un patrón claro. La oximetría esplácnica en

ocasiones se correlacionó con parámetros hemodinámicos y no con parámetros de perfusión, y a la inversa. Es posible que esto sea debido a limitaciones de la técnica y del tamaño de la muestra. Hay que tener en cuenta que la aplicación de un sensor diseñado para la medición de la oximetría tisular cerebral en adultos sobre otros órganos puede dar errores de medición y que la piel del cerdo es más gruesa que la del niño.

Los estudios previos en neonatos y lactantes pequeños han observado en general correlaciones buenas o moderadas con mediciones invasivas de parámetros de perfusión. Sin embargo, se ha observado un sesgo constante (error sistemático) y una precisión baja (97, 324).

5. COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DEL SENSOR DE OXIMETRÍA ESPLÁCNICA

La mayoría de estudios se han realizado en adultos sobre la eminencia tenar (99, 325, 326), o en neonatos-lactantes pequeños (97, 100, 327). En los modelos porcinos se han obtenido mejores resultados midiendo la saturación muscular en las patas traseras (98, 99, 302).

Es posible que esta técnica sea más útil en neonatos debido al menor grosor de la piel y a la menor distancia entre la piel y los órganos que en el modelo porcino. Varios autores han analizado las diferentes localizaciones de los sensores en este grupo de pacientes (97, 100, 327). Los resultados coinciden en que la localización abdominal es superior a la renal y la muscular para

identificar una situación de baja perfusión. La combinación de varios lugares de medición (cerebral, abdominal, renal) puede mejorar la capacidad para detectar situaciones de baja perfusión (100).

En nuestro estudio sólo existieron cambios moderados en la oximetría esplácnica (analizando de forma global las diferentes localizaciones de los sensores abdominales) con la hemorragia y a la expansión. Sin embargo, únicamente se observó una disminución significativa de la oximetría regional con la hemorragia cuando el sensor se situó bajo el reborde costal derecho, sin existir correlación con el descenso de DO_2 , CvO_2 ni el IEO_2 .

Nuestros resultados sugieren que la espectrofotometría cercana al infrarrojo no es un método útil para detectar cambios de oxigenación de manera no invasiva en la perfusión de los órganos abdominales en el shock hemorrágico en un modelo porcino. Las características del animal como el grosor de la piel pueden también haber influido en los resultados.

6. PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A LA EXPANSIÓN

En nuestro modelo de shock hemorrágico cuanto más bajos fueron los valores de los parámetros relacionados con la volemia (IVS, GEDVI), el IC y el DO_2 , y más alto el IRVS, mayor fue el incremento del IC tras la expansión. Otros parámetros como la VVS, que en estudios previos se ha relacionado con una respuesta positiva a la expansión, no mostraron capacidad predictiva (34, 39).

Sin embargo, con el análisis con la curvas COR no se pudo encontrar un punto de corte que permitiera predecir una respuesta favorable a la expansión (considerando como respuesta favorable un incremento mayor o igual al 15% del IC 30 minutos tras la expansión). Estos resultados coinciden en parte con lo encontrado en otros estudios (34, 39, 40), en los cuales la capacidad para predecir la respuesta a la infusión de fluido fue mayor o menor con diferentes parámetros (GEDVI, VPP, VVS) según si el estudio se realizó en niños durante cirugía cardíaca (VPP) (34), o en cerdos pequeños con diferentes parámetros de ventilación mecánica (39).

Otros estudios en adultos han analizado si el incremento del IC o del IVS (que precisa monitores de GC invasivos o semiinvasivos), se correlaciona con un incremento paralelo en otros parámetros más fáciles de medir en la práctica clínica, como la variación de la SvcO₂, de la TAM, o de la PVC (32, 329-332). Los resultados de estos estudios son contradictorios (328-330). El aumento de la SvcO₂ superior a un 2% tras la infusión de fluidos se ha correlacionado con un incremento del IC en pacientes adultos tras cirugía cardíaca, especialmente si presentaban mala función sistólica (330). Sin embargo, los valores elevados de SvcO₂ previos a la expansión no son útiles para predecir la respuesta a la expansión (329), puesto que los pacientes con SvcO₂ elevadas también pueden ser respondedores a la expansión de la volemia. La respuesta a la infusión de fluidos depende de la situación en la que esté de la curva de Frank Starling. Es posible que en el shock hemorrágico, sin otro componente asociado, una SvcO₂ baja previa a la expansión se asocie con una respuesta positiva, pero también lo puede ser si la SvcO₂ está elevada previamente (328).

En nuestro estudio el incremento de diversos parámetros (TAM, presión de perfusión, SvcO₂, lactato arterial, DvaCO₂ y la DgaCO₂) no fue útil para discriminar entre los animales respondedores y no respondedores a la expansión.

Los parámetros que han demostrado mayor capacidad de predicción en estudios pediátricos dependen de monitores muy específicos, no disponibles en todas las unidades de niños críticos, o de contar con la formación y equipamiento necesarios para realizar ecografía transesofágica (33).

Por tanto nuestros resultados apoyan el hecho de que la mejor prueba de predicción de respuesta es el cambio precoz de los parámetros hemodinámicos y de perfusión con el inicio de la expansión.

7. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS SOBRE LOS FLUIDOS EN EL SHOCK HEMORRÁGICO

La mayoría de estudios que comparan diferentes fluidos de resucitación han sido realizados sobre pacientes con sepsis, shock séptico o sobre enfermos críticos en general. En el shock hemorrágico es fundamental conseguir rápidamente y con poco volumen de infusión una mejoría rápida y duradera de los parámetros hemodinámicos y de perfusión, sin producir un empeoramiento del sangrado o de la situación clínica del paciente.

El objetivo principal de estos estudios ha sido analizar el efecto de la estrategia de fluidoterapia sobre la mortalidad, y se han considerado ineficaces aquellas medidas terapéuticas que no han producido cambios significativos en la supervivencia (126-129, 300). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mortalidad del paciente politraumatizado depende sólo parcialmente de la gravedad de la hemorragia. El tipo de lesión, la situación previa, los órganos específicamente dañados, y la aparición de coagulopatía y de fallo multiorgánico son factores pronósticos muy importantes. Por tanto, es fundamental que los estudios que evalúen la eficacia de los tratamientos del shock hemorrágico analicen los efectos de los fluidos sobre los parámetros hemodinámicos, de perfusión sistémica y de oxigenación tisular regional y cerebral, la coagulación, y el desarrollo de fallo multiorgánico.

En la mayoría de estudios que han evaluado el volumen de fluidos que deben ser administrados en el tratamiento del shock hemorrágico por traumatismo, se han comparado diferentes tipos de fluidos (cristaloides frente a coloides o soluciones hipertónicas), siendo por tanto difícil de analizar el efecto independiente del volumen del fluido. En muchos estudios se ha demostrado que la infusión de grandes volúmenes de fluidos no mejora el pronóstico, salvo en los casos de shock hemorrágico grave con sangrado masivo, y que esta estrategia puede provocar edema intersticial con empeoramiento de la perfusión tisular, edema cerebral en el traumatismo craneal asociado, y hemodilución de factores de coagulación con incremento del riesgo de sangrado.

Otras limitaciones de muchos de los estudios son la heterogeneidad de la muestra poblacional y de las estrategias terapéuticas, las diferencias entre las principales variables analizadas (mortalidad frente a otras), y periodos de observación cortos. Por tanto es difícil obtener conclusiones definitivas sobre si un tipo de fluido de resucitación es mejor que otro.

8. CARACTERÍSTICAS DEL FLUIDO Y ESTRATEGIA DE REANIMACIÓN IDEAL

A pesar de los esfuerzos por encontrar un fluido que restaure el volumen y la microcirculación con mínimos efectos secundarios, en el momento actual no está claramente establecido cual es el fluido de reanimación ideal, y las mejores alternativas continúan siendo el SSF y el RL. El L-isómero del RL parece una buena opción ya que induce menor inflamación y disfunción inmune, alteraciones electrolíticas, posee una adecuada relación coste-efectividad, y su disponibilidad para uso clínico es muy elevada. Las soluciones balanceadas con bajo contenido en calcio y lactato pueden ser una opción a considerar en un futuro, pero hacen falta más estudios antes de ser recomendados para su uso clínico. Las soluciones balanceadas que tienen una osmolaridad más baja que el plasma no están recomendadas para la resucitación de pacientes con sospecha de lesión cerebral (122).

Las recomendaciones de asociar coloides si el paciente continúa hemodinámicamente inestable (122) tienen bajo nivel de evidencia y son

opiniones de expertos. Por otro lado, todavía no está claro qué tipo de fluido debe ser empleado en el tratamiento inicial del paciente con sangrado activo.

Es posible que la elección del tipo de fluido de resucitación no tenga un impacto directo sobre la mortalidad de los pacientes en shock hipovolémico hemorrágico, ya que ésta depende de muchos otros factores. Asimismo, se pueden precisar fluidos diferentes según el tipo de shock y las características del paciente (grado de hidratación previa, asociación de otras patologías o traumatismos). Especialmente importante es reconocer si la hemorragia es activa o parcialmente controlada, y la gravedad del shock. Los fluidos y las estrategias que eleven la presión arterial pueden ser más o menos beneficiosos en función de la estabilidad de los coágulos.

Otro factor a tener en cuenta es el tiempo hasta conseguir el control definitivo de la hemorragia. Si el tiempo previsto es prolongado, es posible que los fluidos con mayor tiempo de permanencia intravascular ofrezcan ventajas, a pesar de los posibles efectos secundarios. Por el contrario, en situaciones en que se consiga un control definitivo de la hemorragia en un tiempo corto, probablemente no sean precisos este tipo de fluidos, evitando así sus efectos secundarios. En general, los fluidos de reanimación presentan efectos nocivos a partir de cierta cantidad de volumen infundido, y quizá las combinaciones de los fluidos puedan optimizar el tratamiento de estos pacientes. Parece claro que la infusión rápida de grandes volúmenes de cristaloides, dextranos, y almidones es perjudicial. Las estrategias de resucitación con hipotensión controlada o la resucitación retardada para el tratamiento precoz del shock

hemorrágico podrían ser mejores opciones. En el caso de prever un tiempo de transporte corto, en pacientes seleccionados, diferir el tratamiento o mantener una hipotensión controlada para acortar el tiempo hasta el control definitivo de la hemorragia y del shock puede ser una estrategia segura y eficaz. En cambio, si se prevé un tiempo de traslado mayor, la resucitación para intentar mantener una hemodinámica y perfusión tisular adecuada parece una opción más prudente.

Sin embargo ninguna de estas estrategias ha sido evaluada en niños. Por lo tanto hacen falta estudios que evalúen las diferentes opciones de tratamiento en este grupo de edad.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar hay que destacar algunas limitaciones y particularidades del modelo, algunas ya comentadas previamente. Este es un modelo de shock hipovolémico producido por la extracción de un volumen fijo de sangre. La ventaja de este tipo de modelos es su mejor reproducibilidad con menor variabilidad, lo que permite comparar mejor la efectividad de los diferentes fluidos (28, 134, 286, 292, 313, 333). Algunos autores han utilizado modelos de hemorragia incontrolada que pueden aproximarse más a la realidad (123, 334-336), pero dificultan la comparación de la efectividad de los tratamientos porque el ritmo y volumen de sangrado es variable.

Se consideró que un volumen de sangre de 30 ml/kg y el tiempo de extracción eran adecuados y suficientemente agresivos como para sobrepasar los

mecanismos compensadores de la hipovolemia. En un estudio piloto previo en el que se extrajeron 40 ml/kg de sangre en 30 minutos, la mortalidad de los animales fue muy elevada y no permitía estudiar el estado postexpansión. Otros modelos de hemorragia controlada extraen sangre hasta alcanzar y mantener un valor hemodinámico (generalmente la presión arterial) o metabólico prefijado (134, 278, 288).

Por otra parte, los sedantes y analgésicos utilizados en la instrumentación y el mantenimiento del animal pueden actuar como factores de confusión, amortiguando las respuestas fisiológicas durante el shock.

Los tres grupos de tratamiento fueron aleatorizados, pero a pesar de ello el grupo tratado con SSF presentó unos valores de pH intramucoso gástrico significativamente menores que los otros dos grupos. Esto quizás podría significar una mayor disminución del flujo esplácnico hacia otros órganos y podría suponer una desventaja frente a los otros grupos, aunque no existieron diferencias en el resto de los parámetros hemodinámicos ni de perfusión.

El objetivo de este estudio se limita a analizar el efecto del tratamiento inicial con la primera expansión de fluidos sobre los parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular, y por tanto sus resultados no pueden generalizarse a un tratamiento más prolongado. Por tanto, son necesarios periodos de observación más prolongados para estudiar los efectos de estos tratamientos (337).

El protocolo de tratamiento utilizado difiere en cantidad de volumen y la velocidad de infusión de otros estudios (123, 134, 202, 209, 210, 217-219, 221). Las actuales guías internacionales recomiendan administrar bolos de 20 ml/kg de sueros isotónicos en el tratamiento inicial del shock, ya que no se conoce el volumen de líquido perdido. Este volumen se repite si es necesario (26). En nuestro estudio como el volumen de hemorragia era conocido se decidió administrar el mismo volumen de SSF que el volumen de sangre perdido para conocer mejor la respuesta de la reposición isovolémica.

Por otra parte, en la mayoría de estudios que han utilizado fluidos hipertónicos se han infundido volúmenes pequeños de 4 ml/kg, según la estrategia de resucitación de “bajo volumen” (123, 130, 221) y los coloides que se han añadido han sido hiperoncóticos. En cambio en nuestro estudio hemos utilizado albúmina 5% que es isooncótica (228), no existiendo referencias previas en la literatura sobre el efecto de la combinación de estos fluidos.

VII. CONCLUSIONES

1. En este modelo animal infantil de shock hemorrágico la hipovolemia produce importantes alteraciones de la perfusión sistémica, cerebral e intestinal y acidosis láctica moderada.
2. La expansión con fluidos logra una recuperación de los parámetros hemodinámicos globales pero no normaliza completamente los parámetros de perfusión tisular, probablemente debido al menor transporte de oxígeno producido por la hemorragia.
3. El suero salino hipertónico y la albúmina con salino hipertónico consiguen unos resultados hemodinámicos y de perfusión tisular similares a los del suero salino con la mitad de volumen.
4. Los fluidos hipertónicos, especialmente la albúmina con suero salino hipertónico, consiguen un mayor incremento de la volemia, una recuperación del gasto cardiaco más prolongada, una mayor saturación venosa y una mayor disminución de la frecuencia cardiaca y de las resistencias vasculares.
5. Ninguno de los tres tipos de fluidos produce efectos secundarios a corto plazo, excepto una moderada hipernatremia con los sueros hipertónicos.

6. Este es el primer trabajo que analiza el efecto de un coloide no sintético no hiperoncótico (albúmina al 5%) mezclado con un suero salino hipertónico como fluido inicial de reanimación en el shock hipovolémico hemorrágico. Nuestros resultados sugieren que este fluido puede tener algunas ventajas sobre el suero salino fisiológico y el suero salino hipertónico. Sin embargo, antes de iniciar su aplicación clínica es necesario realizar un estudio piloto para analizar su eficacia y seguridad y posteriormente un ensayo clínico comparativo.
7. Existe una correlación moderada de los parámetros hemodinámicos entre sí. Esto mismo ocurre con los parámetros de perfusión. Sin embargo, la correlación entre los parámetros hemodinámicos y los de perfusión es baja, lo que subraya la importancia de monitorizar ambos compartimentos en los pacientes en shock.
8. Existe una aceptable correlación entre la medición del gasto cardiaco por termodilución arterial pulmonar y por termodilución transpulmonar, que es mejor cuando existe comprobación de la adecuada posición del catéter de Swan-Ganz. Sin embargo, la concordancia entre ambos métodos no es buena. Por tanto, aunque las mediciones no son equivalentes, la termodilución transpulmonar, debido a su menor invasividad, puede utilizarse como método de valoración del gasto cardiaco.

9. La espectrofotometría cercana al infrarrojo no es un método útil para detectar cambios de oxigenación en la perfusión de los órganos abdominales en este modelo animal de shock hemorrágico.

10. Tras la hemorragia, cuanto menores son los parámetros relacionados con la volemia (índice de volumen sistólico e índice de volumen global telediastólico), el índice cardíaco y el transporte de oxígeno y más altas las resistencias periféricas, mayor es el incremento del gasto cardíaco tras la expansión. Sin embargo, en nuestro modelo ningún parámetro es capaz de predecir con fiabilidad la respuesta a la expansión de volumen.

VIII. REFERENCIAS

1. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet* 2009;374:881-892.
2. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996;40:501-510.
3. Dykes EH, Spence LJ, Young JG, et al. Preventable pediatric trauma deaths in a metropolitan region. *J Pediatr Surg* 1989;24:107-110.
4. Wiggers HC, Ingraham RC. Hemorrhagic shock; definition and criteria for its diagnosis. *J Clin Invest.* 1946;25:30-36.
5. Quesada A, De la Torre M. Accidentes en la infancia. Epidemiología y prevención. En Casado J, Castellanos A, Serrano A, et al. El niño politraumatizado. Evaluación y tratamiento. Madrid, Ed. Ergon, 2004.
6. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Clin Lab Med.* 2002;22:981-1020
7. Gump FE. What mechanisms influence oxygen transport and oxygen tissue delivery in endotoxic and hemorrhagic shock? *Adv Exp Med Biol.* 1971;23:167-175.
8. Adachi H, Strauss W, Ochi H, et al. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ Res* 1976;39:314-319.
9. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow distribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991; 70:169-178.

10. Weil MH, Shubin H. Shock following acute myocardium infarction: current understanding of hemodynamic mechanisms. *Prog Cardiovasc Dis* 1968;11:1-17.
11. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6:491-499.
12. Cropp GJ. Changes in blood and plasma volumes during growth. *J Pediatr* 1971;78:220-229.
13. Guyton AC. Cardiac output in circulatory shock. Guyton AC. *En Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. Philadelphia, PA. WB Saunders; 1963:333-351
14. Dubin A, Estensoro E, Murias G, et al. Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med* 2001;27:1931-1936.
15. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2005; 9:566-572.
16. Rush BF Jr. Irreversibility in the post-transfusion phase of hemorrhagic shock. *Adv Exp Med Biol*. 1971;23:215-34
17. Parthasarathi K, Lipowsky HH. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am J Physiol* 1999;277:H2145-H2157
18. Boutilier RG. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol* 2001; 204:3171-3181.
19. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38:298-304.

20. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. Shock. 2010;33:229-241.
21. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez E. Clinical review: Hemorrhagic shock. Critical Care 2004;8:373-381.
22. Carcillo JA, Fields AI. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002;30:1365-1378.
23. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009;37:666-670.
24. Raimer PL, Han YY, Weber MS, et al. A normal capillary refill time of ≤ 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of $\geq 70\%$. J Pediatr. 2011;158:968-972.
25. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease, 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989.
26. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. International Liaison Committee on Resuscitation. Pediatrics. 2006;117:e955-977.
27. Flores JC, Katz DV, Varella D, et al. Shock. En López-Herce J, Calvo C, Baltodano A, et al. "Manual de cuidados intensivos pediátricos", 3ª Ed. 2009, Publimed, Madrid.

28. López-Herce J, Rupérez M, Sánchez C, et al. Haemodynamic response to acute hypovolaemia, rapid blood volume expansion and adrenaline administration in an infant animal model. *Resuscitation*. 2006;68:259-265.
29. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-353.
30. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:253-258.
31. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;8:1368-1377.
32. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172-178.
33. Gan H, Cannesson M, Chandler JR, et al. Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesthesia analgesia* 2013; 117: 1380-1392.
34. Renner J, Broch O, Duetschke P, et al. Prediction of fluid responsiveness in infants and neonates undergoing congenital heart surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108:108-115.
35. Proulx F, Lemson J, Choker G, et al. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:459-466.

36. Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*. 1998; 113:1048-1054.
37. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74:123-135.
38. Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdoch IA. Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management? *Intensive Care Med* 2001;27:201–205.
39. Renner J, Cavus E, Meybohm P, et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:374-380.
40. Byon HJ, Lim CW, Lee JH, et al. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated children undergoing neurosurgery. *Br J Anaesth* 2013;110:586–591.
41. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 ;23:159-171.
42. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, et al. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:e155-160.
43. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child*. 2003;88:46-52.
44. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, et al. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour

- analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Critical Care Med* 1999;27:2407-2412.
45. Rupérez M, López-Herce J, García C, et al. Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:119-123.
46. Piehl MD, Manning JE, McCurdy SL, et al. Pulse contour cardiac output analysis in a piglet model of severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:1189-1195.
47. Lemson J, DeBoode WP, Hopman JC, et al. Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:313–319.
48. Godje O, Peyer IM, Seebauer T, et al. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*. 1998;113:1070-1077.
49. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:843–846.
50. Fakler U, Pauli Ch, Balling G, et al. Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:224–228.
51. Pauli C, Fakler U, Genz T, et al. Cardiac output determination in children: Equivalent of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med*. 2002; 28:947-952.

52. Kim JJ, Dreyer WJ, Chang AC, et al. Arterial pulse wave analysis: An accurate mean of determining cardiac output in children. *Pediatr Crit Care Med*.2006;7:532–535.
53. Rixen D, Raum M, Holzgraefe B, et al. A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock and Trauma Study Group. Shock*. 2001;16:239-244.
54. Scalea TM, Holman M, Fuortes M, et al. Central venous blood oxygen saturation: an early, accurate measurement of volume during hemorrhage. *J Trauma*. 1988;28:725-732.
55. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, et al. Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma*. 1990;30:1539-1543.
56. Reinhart K, Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:259-263.
57. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013;41:1412-1420.
58. Broder G, Weil MH: Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science* 1964;143:1457-1459.
59. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 2003;24:413-422.
60. Baron BJ, Scalea TM. Acute blood loss. *Emerg Med Clin North Am* 1996,14:35-55.

61. Porter JM, Ivatury RR. In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: a review. *J Trauma* 1998;44:908-914.
62. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:529-538.
63. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, et al. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg.* 1990;125:498-508.
64. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-451.
65. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584-588.
66. Moomey CB Jr, Melton SM, Croce MA, et al. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in a model of penetrating trauma. *Crit Care Med.* 1999;27:154-161.
67. Siegel JH. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma. *N Engl J Med* 1995; 332:681.
68. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, et al. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996; 41:769-774.
69. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma* 1998; 44:114-118.
70. Davis JW, Kaups KL. Base deficit in the elderly: a marker of severe injury and death. *J Trauma* 1998;45:873-877.

71. Randolph LC, Takacs M, Davis KA. Resuscitation in the pediatric trauma population: admission base deficit remains an important prognostic indicator. *J Trauma* 2002;53:838-842.
72. Schmelzer TM, Perron AD, Thomason MH, et al. A comparison of central venous and arterial base deficit as a predictor of survival in acute trauma. *Am J Emerg Med*. 2008; 26:119-123.
73. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, et al. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996;40:218-222.
74. Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34:2218-2225.
75. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:695-701.
76. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:272-277.
77. Poeze M, Solberg BC, Greve JW, et al. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med*. 2005;33:2494-2500.

78. Fiddian-Green RG, Pittenger G, White Housse WM. Back diffusion of CO₂ and its influence of the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res* 1982;33:39-48.
79. Mathias DW, Clifford PS, Klopfenstein HS. Mixed venous blood gases are superior to arterial blood gases in assessing acid-base status and oxygenation during acute cardiac tamponade in dogs. *J Clin Invest*. 1988;82:833-838.
80. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med*. 1991;19:619-626.
81. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*. 1992;339:195-199.
82. Miami Trauma Clinical Trials Group. Splanchnic hypoperfusion-directed therapies in trauma: a prospective, randomized trial. *Am Surg*. 2005;71:252-260.
83. Calvo C, Ruza F, López-Herce J, et al. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med*. 1997;23:1268-1274.
84. Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, et al. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998;26:1123-1127.
85. Krafte-Jacobs B, Carver J, Wilkinson JD. Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest*. 1995;108:220-225.

86. Dugas MA, Proulx F, de Jaeger A, et al. Markers of tissue hypoperfusion in pediatric septic shock. *Intensive Care Med.* 2000 ;26:75-83.
87. Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 1997;23:684-692.
88. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:818-822.
89. Cammarata GA, Weil MH, Castillo CJ, et al. Buccal capnometry for quantitating the severity of hemorrhagic shock. *Shock.* 2009;31:207-211.
90. Soul JS, du Plessis AJ. New technologies in pediatric neurology. Near-infrared spectroscopy. *Semin Pediatr Neurol.* 1999;6:101-110.
91. Tsuji M, duPlessis A, Taylor G, et al. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res.* 1998;44:591-595.
92. Meybohm P, Renner J, Boening A, et al. Impact of norepinephrine and fluid on cerebral oxygenation in experimental hemorrhagic shock. *Pediatr Res.* 2007;62:440-444.
93. Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, et al. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2005;10:034017.
94. Rhee P, Langdale L, Mock C, et al. Near-infrared spectroscopy: continuous measurement of cytochrome oxidation during hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:166-170.

95. Bhalala US, Nishisaki A, McQueen D, et al. Change in regional (somatic) near-infrared spectroscopy is not a useful indicator of clinically detectable low cardiac output in children after surgery for congenital heart defects. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:529-534.
96. Scheeren TW, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput*. 2012;26:279-287.
97. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, et al. Comparison of different near infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 2008;18:160-166.
98. Beilman GJ, Groehler KE, Lazon V, et al. Near-infrared spectroscopy measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. *Shock*. 1999;12:196-200.
99. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, et al. StO₂ in Trauma Patients Trial Investigators. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*. 2007;62:44-54.
100. Chakravarti SB, Mitnacht AJ, Katz JC, et al. Multisite near infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:663-667.
101. Zulueta JL, Vida VL, Perisinotto E, et al. Role of intraoperative regional oxygen saturation using near infrared spectroscopy in the prediction of low output syndrome after pediatric heart surgery. *J Card Surg*. 2013;28:446-452.

102. Creteur J, Carollo T, Soldati G, et al. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1549-1556.
103. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1882-1889.
104. Futier E, Christophe S, Robin E, et al. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care.* 2011;15:R214.
105. Top APC, Ince C, de Meij N, et al. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit. Care Med* 2011;39:8-13.
106. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007;49:88-98.
107. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger PR, et al. Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34:2210-2217.
108. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, et al. Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med.* 2014;42:e96-e105.

109. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-1831.
110. Maier S, Holz-Hözl C, Pajk W, et al. Microcirculatory parameters after isotonic and hypertonic colloidal fluid resuscitation in acute hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2009;66:337-345.
111. Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, et al. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit. Care Med*. 2006; 34:447-453.
112. Wan Z, Sun S, Ristagno G, et al. The cerebral microcirculation is protected during experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med*. 2010;38:928-932.
113. Yannopoulos D, Metzger A, McKnite S, et al. Intrathoracic pressure regulation improves vital organ perfusion pressures in normovolemic and hypovolemic pigs. *Resuscitation* 2006;70:445-53.
114. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:949-955.
115. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1867-1874.
116. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, et al. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 97:460-470.

117. Troy BP, Hopkins DA, Keay KA. The hemodynamic response to blood loss in the conscious rat: contributions of cardiac vagal and cardiac spinal signals. *Shock*. 2014;41:282-291.
118. Principles of therapy in shock from hemorrhage, trauma, and sepsis. Shoemaker WC. *Mod Treat*. 1967;4:256-276.
119. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;232:409-418.
120. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.
121. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356:1609-1619.
122. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
123. Cavus E, Meybohm P, Doerges V, et al. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study. *Resuscitation*. 2009;80:567-572.
124. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Raedler C, et al. Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with

- uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 2003;98:699-704.
125. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, et al. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med* 2003;31:1160-1165.
126. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-1109.
127. Hussmann B, Lefering R, Kauther MD, Ruchholtz S, Moldzio P, Lendemans S; the TraumaRegister DGU®. Influence of prehospital volume replacement on outcome in polytraumatized children. *Crit Care*. 2012;16:R201.
128. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002;52:1141-1146.
129. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg*. 1991;213:482-491.
130. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *J Trauma* 2003;54:S144-148.
131. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors (ATLS) student course manual, 8th edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.

132. Fiddian-Green RG, Haglund V, Gutierrez S, et al. Goals for the resuscitation of shock. *Crit Care Med* 1993;21:S25-S31.
133. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996;14:218-225.
134. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med*. 2003;31:1915-1922.
135. Cryer HM, Gosche J, Harbrecht J, et al. The effect of hypertonic saline resuscitation on responses to severe hemorrhagic shock by the skeletal muscle, intestinal, and renal microcirculation systems: seeing is believing. *Am J Surg*. 2005;190:305-313.
136. Kentner R, Safar P, Prueckner S, et al. Titrated hypertonic/hyperoncotic solution for hypotensive fluid resuscitation during uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Resuscitation*. 2005;65:87-95.
137. Soucy DM, Rudé M, Hsia WC, et al. The effects of varying fluid volume and rate of resuscitation during uncontrolled hemorrhage.. *J Trauma*. 1999;46:209-215.
138. Talving P, Riddez L. A pilot study on early versus delayed hypertonic saline dextran resuscitation in a porcine model of near-lethal liver injury: early hemodynamic response and short-term survival. *J Surg Res*. 2006;136:273-279.
139. Kwan I, Bunn F, Roberts I. WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD002245.

140. Hoyt DB, Bulger EM, Knudson MM, et al. Death in the operating room: an analysis of a multi-center experience. *J Trauma* 1994, 37:426-432.
141. Smith JP, Bodai BI, Hill AS, et al. Prehospital stabilization of critically injured patients: a failed concept. *J Trauma*. 1985;25:65-70.
142. Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW. The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma*. 1990; 30:1215-1218.
143. Bruscagin V, de Figueiredo LF, Rasslan S, et al. Fluid resuscitation improves hemodynamics without increased bleeding in a model of uncontrolled hemorrhage induced by an iliac artery tear in dogs. *J Trauma*. 2002;52:1147-1152.
144. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1999;46:216-223.
145. Lu YQ, Cai XJ, Gu LH, et al. Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007;63:798-804.
146. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma*. 2003;55:571-589.
147. Hatoum OA, Bashenko Y, Hirsh M, et al. Continuous fluid resuscitation for treatment of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury in rats. *Shock*. 2002;18:574-579.
148. Bourguignon PR, Shackford SR, Shiffer C, et al. Delayed fluid resuscitation of head injury and uncontrolled hemorrhagic shock. *Arch Surg*. 1998;133:390-398.

149. Narci A, Solak O, Turhan-Haktanir N, et al. The prognostic importance of trauma scoring systems in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2009;25:25-30.
150. Dayan L, Zinmann C, Stahl S, et al. Complications associated with prolonged tourniquet application on the battlefield. *Mil Med* 2008;173:63-66.
151. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S876–S908.
152. Stoner MJ, Goodman DG, Cohen DM, et al. Rapid fluid resuscitation in pediatrics: testing the American College of Critical Care Medicine guideline. *Ann Emerg Med*. 2007;50:601-607.
153. Watts DD, Trask A, Soeken K, et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44:846-854.
154. Urbano J, López-Herce J, Mencía S, et al. Métodos de control de temperatura. En López-Herce J, Calvo C, Baltodano A, et al. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*, 3ª Ed. 2009, Publimed, Madrid.
155. Kim SH, Stezoski SW, Safar P, et al. Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 1997;42:213-222.
156. Wladis A, Hahn RG, Hjelmqvist H, et al. Acute hemodynamic effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: an experimental study in the pig. *Shock* 200;15:60-64.

157. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;358:2447-2456.
158. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-754.
159. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007;62:112-119.
160. Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surg* 1983;197:532-535.
161. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997;77:761-777.
162. Subeq YM, Hsu BG, Lin NT, et al. Hypothermia caused by slow and limited-volume fluid resuscitation decreases organ damage by hemorrhagic shock. *Cytokine*. 2012;60:68-75.
163. Nishi K, Takasu A, Shibata M, et al. Hypothermia reduces resuscitation fluid volumes required to maintain blood pressure in a rat hemorrhagic shock model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72:130-135.
164. Yang X, Hachimi-Idrissi S, Nguyen DN, et al. Effect of resuscitative mild hypothermia and oxygen concentration on the survival time during lethal uncontrolled haemorrhagic shock in mechanically ventilated rats. *Eur J Emerg Med*. 2004;11:210-216.
165. Krismer AC, Wenzel V, Voelckel WG, et al. Employing vasopressin as an adjunct vasopressor in uncontrolled traumatic hemorrhagic shock: three cases and a brief analysis of the literature. *Anaesthesist* 2005; 54: 220-224.

- 166.Devlin JJ, DeVito SS, Littlejohn LF, et al. Terlipressin with limited fluid resuscitation in a swine model of hemorrhage. *J EmergMed*. 2013;45:78-85.
- 167.Sigurdsson G, Yannopoulos D, McKnite SH, et al. Effects of an inspiratory impedance threshold device on blood pressure and short term survival in spontaneously breathing hypovolemic pigs. *Resuscitation* 2006;68:399-404.
- 168.Segal N, Rees J, Convertino VA, Metzger A, et al. Improving microcirculation with therapeutic intrathoracic pressure regulation in a porcine model of hemorrhage. *Resuscitation*. 2011;82:S16-22
- 169.Causey MW, Miller S, Hoffer Z, et al. Beneficial effects of histone deacetylase inhibition with severe hemorrhage and ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2013;184:533-540.
- 170.Dillon J, Lynch LJ Jr, Myers R, et al. The treatment of hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:967-978.
- 171.Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Ann Surg*. 2011;253:371-377.
- 172.Hussmann B, Lefering R, Waydhas C, et al. Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013;44:611-617.

173. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, et al. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma* 2008; 64:280-285.
174. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011;70:652-663.
175. Turner J, Nicholl J, Webber L, et al. A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. *Health Technol Assess* 2000;4:1-57.
176. Varela JE, Cohn SM, Diaz I, et al. Splanchnic perfusion during delayed, hypotensive, or aggressive fluid resuscitation from uncontrolled hemorrhage. *Shock* 2003;20:476-480.
177. Xiao N, Wang XC, Diao YF, et al. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock* 2004;21:276-280.
178. Skarda DE, Mulier KE, George ME, et al. Eight hours of hypotensive versus normotensive resuscitation in a porcine model of controlled hemorrhagic shock. *Acad Emerg Med* 2008;15:845-852.
179. Rafie AD, Rath PA, Michell MW, et al. Hypotensive resuscitation of multiple hemorrhages using crystalloid and colloids. *Shock* 2004;22:262-269.

180. Shah KJ, Chiu WC, Scalea TM, et al. Detrimental effects of rapid fluid resuscitation on hepatocellular function and survival after hemorrhagic shock. *Shock* 2002;18:242-247.
181. Knoferl MW, Angele MK, Ayala A, et al. Do different rates of fluid resuscitation adversely or beneficially influence immune responses after trauma-hemorrhage? *J Trauma* 1999; 46:23-33.
182. Santibanez-Gallerani AS, Barber AE, Williams SJ, et al. Improved survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J Surg* 2001;25:592-597.
183. Sakles JC, Sena MJ, Knight DA, et al. Effect of immediate fluid resuscitation on the rate, volume, and duration of pulmonary vascular hemorrhage in a sheep model of penetrating thoracic trauma. *Ann Emerg Med* 1997;29:392-399.
184. Chudnofsky CR, Dronen SC, Syverud SA, et al. Early versus late fluid resuscitation: lack of effect in porcine hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 1989;18:122-126.
185. Lee CC, Chang IJ, Yen ZS, et al. Delayed fluid resuscitation in hemorrhagic shock induces proinflammatory cytokine response. *Ann Emerg Med* 2007;49:37-44.
186. Seamon MJ, Fisher CA, Gaughan J, et al. Prehospital procedures before emergency department thoracotomy: scoop and run saves lives. *J Trauma* 2007;63:113-120.
187. Demetriades D, Chan L, Cornwell E, et al. Paramedic vs private transportation of trauma patients. Effect on outcome. *Arch Surg* 1996; 131:133-138.

- 188.King SG: Stay & play vs. scoop & run. JEMS 2003; 28:14.
- 189.Haas B, Nathens AB. Pro/con debate: is the scoop and run approach the best approach to trauma services organization? Crit Care 2008;12:224.
- 190.Deakin CD, Allt-Graham J. Pre-hospital management of trauma patients: field stabilisation or scoop and run? Clin Intensive Care 1993;4:24-27.
- 191.Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, et al. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. Shock 2006;26:115-121.
- 192.Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990;323:27-36.
- 193.Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. N Engl J Med 2010;363:689-691.
- 194.Shires GT, Carrico CJ, Coln D. The role of the extracellular fluid in shock. Int Anesthesiol Clin. 1964;2:435-454.
- 195.Lier H, Krep H, Schroeder S, et al. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. J Trauma 2008;65:951–960.
- 196.Traverso LW, Lee WP, Langford MJ. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. J Trauma 1986;26:168-175.

197. Healey MA, Davis RE, Liu FC, et al. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma* 1998;45:894-899.
198. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126:20-25.
199. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369:1243-51.
200. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg*. 2012;255:821-9.
201. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566-1572.
202. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, et al. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998;80:210-220.
203. Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, et al. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma*. 2003;54:S133-140.
204. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, et al. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock*. 1990;31:407-418.

- 205.Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, et al. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. Crit Care Med 1989;17:261-264.
- 206.Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. Anesth Analg. 1991;73:597-602.
- 207.Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. Circ Shock. 1984;13:149-159.
- 208.Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, et al. 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. Arch Surg. 1991;126:1065-1072.
- 209.Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M. Crystalloid or colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock after moderate splenic injury. Shock 2000;13:230-235.
- 210.Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M. Crystalloid and colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury. Shock 2001;16:383-388.
- 211.Junger WG, Rhind SG, Rizoli SB, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation attenuates the activation and promotes apoptosis of neutrophils in patients with severe traumatic brain injury. Shock. 2013;40:366-374
- 212.Simma B, Burger R, Falk M, et al. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury:

- lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. Crit Care Med 1998; 26:1265-1270.
213. Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. Crit Care Med 2005;33:196-202;
214. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1350-1357.
215. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al; ROC Investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1455-1464.
216. Elgjo GI, Knardahl S. Low-dose hypertonic saline (NaCl 8.0%) treatment of uncontrolled abdominal hemorrhage: effects on arterial versus venous injury. Shock 1996;5:52-58.
217. Krausz MM, Landau EH, Klin B, et al. Hypertonic saline treatment of uncontrolled hemorrhagic shock at different periods from bleeding. Arch Surg 1992;127:93-96.
218. Krausz MM, David M, Amstislavsky T. Hypertonic saline treatment of hemorrhagic shock in awake rats. Shock 1994;2:267-270.
219. Cerqueira JR, do Nascimento P, Paiva O, et al. The early systemic and gastrointestinal oxygenation effects of hemorrhagic shock resuscitation with hypertonic saline and hypertonic saline 6% dextran-70: a comparative study in dogs. Anesth Analg 2004;99:536-546.

- 220.Hartmann M, Montgomery A, Jonsson K, et al. Tissue oxygenation in hemorrhagic shock measured as transcutaneous oxygen tension, subcutaneous oxygen tension, and gastric intramucosal pH in pigs. Crit Care Med 1991;19:205-210
- 221.Maningas PA. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. Crit Care Med. 1987;15:1121-1126.
- 222.Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, et al. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. J Trauma. 1998;44:50-58.
- 223.Bunn F, Roberts I, Tasker R, et al. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD002045.
- 224.Patanwala AE, Amini A, Erstad BL. Use of hypertonic saline injection in trauma. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:1920-1928.
- 225.Gonda DD, Meltzer HS, Crawford JR, et al. Complications associated with prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure. Pediatr Crit Care Med. 2013;14:610-620
- 226.Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2011;16:CD000567.
- 227.McClelland DBL. Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. Transfusion 1998;38:690-699.
- 228.Haupt MT, Rackow EC. Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin, and saline solutions. Crit Care Med 1982;10: 159-162.

229. Boutros AR, Ruess R, Olson L, et al. Comparison of hemodynamic, pulmonary, and renal effects of use of three types of fluids after major surgical procedures on the abdominal aorta. *Crit Care Med* 1979;7:9-13.
230. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839-850.
231. Layon AJ, Gallagher TJ. Five percent human albumin in lactated Ringer's solution for resuscitation from hemorrhagic shock: efficacy and cardiopulmonary consequences. *Crit Care Med*. 1990;18:410-413.
232. Alam HB, Stanton K, Koustova E, et al. Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2004;60:91-99.
233. Zhang Y, Liang ZY, Zhang SY, et al. Albumin resuscitation protects against traumatic/hemorrhagic shock-induced lung apoptosis in rats. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9:871-878.
234. Ding CY, Chen ZB, Zheng SS, et al. Protective effect of albumin on lungs injury in traumatic/hemorrhagic shock rats. *Chin J Traumatol*. 2005;8:317-320.
235. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350:2247-2256.
236. Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can J Anaesth*. 2004;51:500-513.

237. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235-240.
238. Allison SP, Lobo DN. Debate: Albumin administration should not be avoided. *Crit Care*. 2000;4:147-150.
239. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999;80:290-296.
240. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001;85:386-390.
241. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011;39:1335-1342.
242. Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991;7:713-723.
243. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;26::466-469.
244. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-213.
245. Akech S, Gwer S, Idro R, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006;1:e21

246. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: frequency, risk factors, mechanisms. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:301-310.
247. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med*. 2001;29:1261-1267.
248. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; 60:S3–S11.
249. Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth Analg* 2003;97:1595-1604.
250. James MF, Michell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2011;107:693-702.
251. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 23;7:CD007594.
252. Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, et al. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg*. 2010;110:375-390.
253. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.

254. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. CHEST Investigators; Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-1911.
255. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs. crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1809-1817.
256. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. www.ema.europa.eu acceso el 14 de noviembre de 2013.
257. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD001319.
258. Scalia SV, Taheri PA, Force S, et al. Mesenteric microcirculatory changes in nonlethal hemorrhagic shock: the role of resuscitation with balanced electrolyte or hypertonic saline/dextran. *J Trauma* 1992;33:321-325.
259. Riddez L, Drobin D, Sjostrand F, et al. lower dose of hypertonic saline dextran reduces the risk of lethal rebleeding in uncontrolled hemorrhage. *Shock* 2002;17:377-382.
260. Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014; 112:255-264.

261. Morisaki H, Bloos F, Keys J, et al. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994;77:1507-1518.
262. Rackow EC, Mecher C, Astiz ME, et al. Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989;17:394-398.
263. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979;7:113-126.
264. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:1048-1052.
265. Safavi M, Honarmand A. The impact of admission hyperglycemia or hypoalbuminemia on need ventilator, time ventilated mortality, and morbidity in critically ill trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15:120-129.
266. Jaskille A, Alam HB, Rhee P, et al. D-Lactate increases pulmonary apoptosis by restricting phosphorylation of bad and eNOS in a rat model of hemorrhagic shock. *J Trauma* 2004;57:262-269.
267. Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, et al. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2002;17:496-501.
268. Tranbaugh RF, Lewis FR. Crystalloid versus colloid for fluid resuscitation of hypovolemic patients. *Adv Shock Res* 1983;9:203-216.

269. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, et al. Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery* 1981;89:434-438.
270. Tait AR, Larson LO. Resuscitation fluids for the treatment of hemorrhagic shock in dogs: effects on myocardial blood flow and oxygen transport. *Crit Care Med* 1991;19:1561-1565.
271. Boura C, Caron A, Longrois D, et al. Volume expansion with modified hemoglobin solution, colloids, or crystalloid alter hemorrhagic shock in rabbits: effects in skeletal muscle oxygen pressure and use versus arterial blood velocity and resistance. *Shock* 2003;19:176-182.
272. Horstick G, Lauterbach M, Kempf T, et al. Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduces inflammatory response in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2002;30:851-855.
273. Margarido CB, Margarido NF, Otsuki DA, et al. Pulmonary function is better preserved in pigs when acute normovolemic hemodilution is achieved with hydroxyethyl starch versus lactated Ringer's solution. *Shock* 2007;27:390-396.
274. Rizoli SB. Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. *J Trauma* 2003;54:S82-S88.
275. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
276. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-210.
277. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, et al. Hemorrhagic shock. *Curr Prob Surg*, 1995; 32:927-1002.

278. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, et al. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 2005; 24(suppl 1):33-39.
279. Hassen AH, Feruerstein G, Faden AI. Selective cardiorespiratory effects mediated by μ opioid receptors in the nucleus ambiguus. *Neuropharmacology*, 1984; 23:407-415.
280. Coon WW, Willis PW. Some side effects of heparin, heparinoids, and their antagonists. *Clin Pharmacol Ther*, 1966;7:379-398.
281. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Crit Care* 2005;9:44-453
282. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-310.
283. Critchley LAH, Critchley JAJH. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit* 1999;15:85-91
284. Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, et al. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care*. 2009;13:201.
285. Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A, et al. ScvO₂ as a marker to define fluid responsiveness. *J Trauma*. 2011;70:802-807.
286. Urbano J, López-Herce J, Solana MJ, et al. Comparison of normal saline, hypertonic saline and hypertonic saline colloid resuscitation fluids in an infant animal model of hypovolemic shock. *Resuscitation*. 2012;83:1159-1165.

287. Blalock A. Acute circulatory failure as exemplified by shock and hemorrhage. *Surg Gynec Obstet* 1934;58:551-566.
288. Wiggers CJ. The present status of the shock problem. *Physiol Rev* 1942, 22:74-123.
289. Bulger EM, May S, Kerby JD, et al. ROC investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg*. 2011;253:431-441.
290. Evans RG, Ventura S, Dampney RA, et al. Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:479-487.
291. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353: 877-889.
292. Metzger A, Matsuura T, McKnite S, et al. Intrathoracic pressure regulation improves 24-hour survival in a pediatric porcine model of hemorrhagic shock. *Pediatr Res*. 201;70:267-271.
293. Chien JC, Jeng MJ, Soong WJ, et al. Effects of fluid resuscitation on cerebral tissue oxygenation changes in a piglet model of hemorrhagic shock. *J Chin Med Assoc*. 2011;74:448-454.
294. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am. J. Physiol* 1991;260: H305–18.
295. Ludbrook J. Haemorrhage and Shock. En: Hainsworth R, Mark AL (ed). *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease*. WB Saunders, Londres. 1993.

296. Kincaid EH, Chang MC, Letton RW, et al. Admission base deficit in pediatric trauma: a study using the National Trauma Data Bank. *J Trauma* 2001;51:332-335.
297. Peterson DL, Schinco MA, Kerwin AJ, et al. Evaluation of initial base deficit as a prognosticator of outcome in the pediatric trauma population. *Am Surg*. 2004;70:326-328
298. Huang Y, Zeng Q, Luo A. The change of arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during severe hemorrhagic shock and resuscitation. *Chin Med Sci J*. 1998;13:53-55.
299. Hemphill JC 3rd, Knudson MM, Derugin N, et al. Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery* 2001 48:377-383.
300. Bein B, Meybohm P, Cavus E, et al. A comparison of transcranial Doppler with near infrared spectroscopy and indocyanine green during hemorrhagic shock: a prospective experimental study. *Crit Care* 2006;10:R18
301. Lebuffe G, Decoene C, Pol A, et al. Regional capnometry with air-automated tonometry detects circulatory failure earlier than conventional hemodynamics after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;89:1084-1090.
302. Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, et al. Use of near-infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2005;58:1119-1125.
303. Chaisson NF, Kirschner RA, Deyo DJ, et al. Near-infrared spectroscopy-guided closed-loop resuscitation of hemorrhage. *J Trauma*. 2003;54:S183-192.

304. Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, et al. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med.* 2011;37:671-677.
305. Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, et al. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med.* 2008;36:176-182.
306. McKinley BA, Marvin R, Coconour CS, et al. Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored by using near infrared spectrometry. *J Trauma* 2000;48:637-642.
307. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Crit Care Med* 1999;27:46-50.
308. Byrne K, Tatum JL, Henry DA, et al. Increased morbidity with increased pulmonary albumin flux in sepsis-related adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1992;20:28-34.
309. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999;14:78-83.
310. Schiffmann H, Erdlenbruch B, Singer D, et al. Assessment of cardiac output, intravascular volume status, and extravascular lung water by transpulmonary indicator dilution in critically ill neonates and infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:592-597.

311. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, et al. Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients. *J Trauma*. 2000;48:728-734.
312. Kremzar B, Spec-Marn A, Kompan L, et al. Normal values of SvO₂ as therapeutic goal in patients with multiple injuries. *Intensive Care Med* 1997;23:65-70.
313. Shah NS, Kelly E, Billiar TR, et al. Utility of clinical parameters of tissue oxygenation in a quantitative model of irreversible hemorrhagic shock. *Shock* 1998;10:343-346.
314. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*. 2003;185:485-491.
315. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma*. 1994;36:168-172.
316. Chen Y, Taylor DR, Intes X, et al. Correlation between near-infrared spectroscopy and magnetic resonance imaging of rat brain oxygenation modulation. *Phys Med Biol*. 2003;48:417-427.
317. Meybohm P, Cavus E, Bein B, et al. Small volume resuscitation: a randomized controlled trial with either norepinephrine or vasopressin during severe hemorrhage. *J Trauma*. 2007;62:640-646.
318. Mchedlishvili G, Varazashvili M, Mamaladze A, et al. Blood flow structuring and its alterations in capillaries of the cerebral cortex. *Microvasc Res*. 1997;53:201-210.
319. Pérez A, Minces PG, Schnitzler EJ, et al. Jugular venous oxygen saturation or arteriovenous difference of lactate content and outcome in

- children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:33-38.
320. Wohl JS, Baggs A, Lin JL, Fink MP, et al. Use of jugular venous blood, compared with mixed venous blood, for measurement of venous oxygenation indices in a porcine model of endotoxic shock. *Am J Vet Res*. 1997;58:910-914.
321. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LA, et al. Potassium in hemorrhagic shock: a potential marker of tissue hypoxia. *J Trauma*. 2010;68:1335-1341.
322. López-Herce J, Rupérez M, Sánchez C, et al. Correlation between cardiac output measured by the femoral arterial thermodilution technique pulmonary arterial and that measured by contour pulse analysis in a paediatric animal model. *J Clin Monit Comput*. 2006;20:19-23.
323. Cecchetti C, Lubrano R, Cristaldi S, et al. Relationship between global end-diastolic volume and cardiac output in critically ill infants and children. *Crit Care Med*. 2008;36:928-932.
324. Mitnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:342-347.
325. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1882-1889.
326. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-

- infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1661-1668.
327. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, et al. Correlation of abdominal site near infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:62-68.
328. Teboul JL, Hamzaoui O, Monnet X. SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology. *Crit Care* 2011;15:1005.
329. Velissaris D, Pierrakos C, Scolletta S, et al. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care*. 2011;15:R177.
330. Kuiper AN, Trof RJ, Groeneveld AJ. Mixed venous O₂ saturation and fluid responsiveness after cardiac or major vascular surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:189.
331. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35:64-68.
332. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2012;38:422-428
333. Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, et al. Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:1170-1177.

334. Hahn RG. Fluid therapy in uncontrolled hemorrhage. What experimental models have taught us. *Acta Anaesthesiol Scand*; 2013;57:16-28.
335. Schmidt BM, Rezende-Neto JB, Andrade MV, et al. Permissive hypotension does not reduce regional organ perfusion compared to normotensive resuscitation: animal study with fluorescent microspheres. *World J Emerg Surg*. 2012;7:S9.
336. Nishi K, Takasu A, Shinozaki H, et al. Hemodilution as a result of aggressive fluid resuscitation aggravates coagulopathy in a rat model of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:808-812.
337. Hildebrand F, Andruszkow H, Huber-Lang M, et al. Combined hemorrhage/trauma models in pigs-current state and future perspectives. *Shock*. 2013;40:247-273.